**MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

# PrICLUSIG[MD]

Comprimés de ponatinib, 15 mg et 45 mg

(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

Inhibiteur de la protéine tyrosine-kinase

L01XE24

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) ne convient pas, y compris les cas de LMC ou de LLA Ph+ avec présence de la mutation T315I ou les cas associés à une résistance ou une intolérance à l'ITK.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Aucune étude n'a démontré un meilleur taux de survie ou une atténuation des symptômes avec ICLUSIG. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

**ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.**

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
26 Landsdowne Street
Cambridge, MA, États-Unis
02139

Date de préparation :
31 mars 2015

Distribué par :
GMD Distribution Inc.
Oakville, Ontario
L6M 2W2

N° de contrôle : 165121

ICLUSIG[MD] est une marque de commerce d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses indications**

**Qu'est-ce qu'un Avis de conformité conditionnel (AC-C)?**

Un AC-C est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

**Qu'est-ce qui sera différent à propos de cette monographie de produit?**

La monographie de produit suivante contient un encadré au début de chacune de ses principales sections qui précise en termes clairs la nature de l'autorisation de commercialisation. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole ACC dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante:

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi;
- Études cliniques.

**Signalement des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit**

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

## Table des matières

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ..... 4**
ACC INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE ..... 4
ACC CONTRE-INDICATIONS ..... 6
ACC MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 7
ACC EFFETS INDÉSIRABLES ..... 18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 25
ACC POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 27
SURDOSAGE ..... 31
ACC MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ ..... 34
PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION ..... 35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 35

**PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE ..... 36**
INFORMATION PHARMACEUTIQUE ..... 36
ACC ÉTUDES CLINIQUES ..... 37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ..... 41
TOXICOLOGIE ..... 42
RÉFÉRENCES ..... 46

**PARTIE III : INFORMATION À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR ..... 47**

**[Pr]ICLUSIG[MD]**

Comprimés de ponatinib

(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) ne convient pas, y compris les cas de LMC ou de LLA Ph+ avec présence de la mutation T315I ou les cas associés à une résistance ou une intolérance à l'ITK.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Aucune étude n'a démontré un meilleur taux de survie ou une atténuation des symptômes avec ICLUSIG. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

**ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.**

| **Voie d'administration** | **Forme posologique et teneur** | **Ingrédients non médicinaux cliniquement importants** |
|---|---|---|
| Orale | Comprimés<br>15 mg et 45 mg | Lactose monohydraté<br>*Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.* |

## ACC INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ICLUSIG (comme chlorhydrate de ponatinib) est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC), accélérée (PA) ou blastique (PB) ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteurs de la tyrosine-kinase (ITK) ne convient

pas, y compris les cas de LMC ou de LLA Ph+ avec présence de la mutation T315I ou les cas associés à une résistance ou une intolérance à l'ITK.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur un critère d'évaluation du taux de réponse (LMC-PC : taux de réponse cytogénétique majeure [MCyR]; LMC-PA, LMC-PB, LLA Ph+ : taux de réponse hématologique majeure [MaHR] [consulter ÉTUDES CLINIQUES]). Aucune étude n'a démontré un meilleur taux de survie ou une atténuation des symptômes avec ICLUSIG.

Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours) (consulter ÉTUDES CLINIQUES).

ICLUSIG doit uniquement être prescrit et surveillé par un médecin ayant obtenu sa certification pour le **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG** et qui possède de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques et dans le traitement de la LMC ou de la LLA Ph+.

**Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**

ICLUSIG est seulement offert par le biais d'un programme de distribution contrôlée appelé **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG.** Conformément à ce programme, seuls les prescripteurs qui ont obtenu la certification pour le programme peuvent prescrire ICLUSIG. Les pharmacies vérifieront le statut de certification du prescripteur avant de distribuer ICLUSIG au patient. Pour obtenir de plus amples détails sur le programme, veuillez appeler au 1-888-867-7426 (anglais et français) ou visiter le www.iclusigcdp.ca.

Une carte-portefeuille/alerte à l'intention du patient qui décrit les Mises en garde et précautions importantes sera remise au patient (ou incluse dans l'emballage) au moment de la distribution du médicament et lors du renouvellement. Une copie de cette information se retrouve à la dernière page de la monographie du produit.

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter Surveillance et analyses de laboratoire).

Une distinction absolue entre les patients à risque d'occlusion vasculaire et les patients qui ne sont pas à risque d'occlusion vasculaire ne peut être faite. La dose de départ optimale d'ICLUSIG n'est pas établie. Peu de données sont disponibles pour justifier une dose de départ de 30 mg d'ICLUSIG. Les données finales d'une étude de dosage de phase 2 randomisée aideront à déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG chez les patients adultes atteints de LMC et LLA Ph+.

La dose d'ICLUSIG doit être réduite à 15 mg par jour chez les patients présentant une LMC-PC qui ont atteint un MCyR (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ne pas reprendre le traitement avec ICLUSIG pour les patients présentant des événements d'occlusion artérielle ou veineuse, à moins que les bienfaits potentiels ne soient plus importants que le risque récurrent d'occlusion artérielle ou veineuse et que le patient n'ait pas d'autres options de traitement.

**Gériatrie (65 ans et plus) :** Comparativement aux patients de moins de 65 ans, les patients plus âgés, souffrant de LMC-PC, sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables.

Les études cliniques permettent de croire que l'utilisation chez les personnes âgées atteintes de LMC-PC est associée à une efficacité et une innocuité réduites (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Pédiatrie (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée disponible.

## ACC CONTRE-INDICATIONS

- Ne pas utiliser chez les patients qui manifestent une hypersensibilité au ponatinib ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

- Ne pas utiliser auprès des patients qui présentent des risques cardiovasculaires non gérés, y compris l'hypertension non contrôlée. L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels. On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Ne pas utiliser auprès des patients qui ne sont pas suffisamment hydratés et dont les niveaux d'acide urique sont élevés et n'ont pas été corrigés (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## ACC MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes**

ICLUSIG doit uniquement être prescrit et surveillé par un médecin ayant obtenu sa certification pour le **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG** et qui possède de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques et dans le traitement de la LMC ou de la LLA Ph+.

- Une occlusion vasculaire (thromboses et occlusions artérielles et veineuses) s'est produite chez 24 % (129/530) des patients traités avec ICLUSIG, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire (y compris chez les patients âgés de moins de 50 ans). Lors d'études cliniques, on a signalé des thromboses et des occlusions artérielles graves survenues en cours de traitement (cardiovasculaires, vasculaires cérébrales et vasculaires périphériques) chez 14 % des patients traités avec ICLUSIG y compris des infarctus du myocarde mortels, des accidents vasculaires cérébraux, une coagulation intravasculaire disséminée et une sténose artérielle exigeant parfois des interventions de revascularisation d'urgence. Certains de ces événements se sont produits dans les deux semaines après le début du traitement avec ICLUSIG. Surveiller pour déceler les signes de thrombo-embolie et d'occlusion vasculaire. Interrompre ou envisager l'arrêt du traitement chez les patients qui développent des événements thrombotiques artériels (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Occlusion vasculaire).

- Des cas d'insuffisance cardiaque (pouvant se révéler mortels) y compris la dysfonction ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection se sont produits chez 8 % des patients traités avec ICLUSIG, dont 5 % étaient graves (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive).

- Événements hémorragiques (certains mortels) y compris l'hémorragie intracrânienne, la gastrite hémorragique (mortelle) et l'infarctus cérébral hémorragique (mortel). La plupart des événements hémorragiques, mais non la totalité, se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopénie de grade 4 (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hémorragie).

- Des cas d'hépatotoxicité (y compris des cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë) ont été signalés. Surveiller la fonction hépatique avant et pendant le traitement. Envisager l'interruption du traitement avec ICLUSIG suivi d'une réduction de dose ou de l'arrêt du traitement chez les patients souffrant d'hépatotoxicité (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et DOSE ET ADMINISTRATION).

- Myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myélosuppression).

- On a signalé des cas de pancréatite (7 %) et des élévations des taux d'amylase (2 % pour le grade 3 ou supérieur) ou de lipase (12 % pour le grade 3 ou supérieur) (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite).

- ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

**Généralités**

La prudence est de rigueur et l'on doit envisager une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG à 30 mg lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A (consulter INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Bien qu'aucune différence importante des paramètres pharmacocinétiques n'ait été signalée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, quel que soit son grade (Child-Pugh A, B et C) lorsque comparés à ceux de volontaires sains après l'administration d'une dose unique de 30 mg, on a noté une plus grande incidence d'effets indésirables chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, la dose de départ recommandée d'ICLUSIG est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C) (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Cardiovasculaire**

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURVEILLANCE ET ANALYSES DE LABORATOIRE).

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels. On doit surveiller et gérer la pression artérielle pour éviter l'hypertension (consulter SURVEILLANCE ET ANALYSES DE LABORATOIRE).

**Occlusion vasculaire**

Des thromboses et occlusions artérielles et veineuses, y compris cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde mortel, syndromes coronariens aigus), vasculaires cérébrales (p. ex., infarctus cérébral mortel, ACV, sténose des grands vaisseaux sanguins du cerveau) et vasculaires périphériques (p. ex., occlusion rétinienne, artériopathie oblitérante artérielle périphérique) nécessitant parfois une revascularisation d'urgence se sont produites chez 24 % (129/530) des patients traités avec ICLUSIG, avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire (y compris les patients âgés de moins de 50 ans). Le délai médian d'apparition d'une occlusion artérielle était de 244 jours (intervalle de 3 à 952 jours). Les événements indésirables d'occlusion vasculaire étaient plus fréquents avec l'âge et chez les patients ayant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie (voir Tableau 1). Des cas d'embolie pulmonaire, certains d'entre eux mortels, ont été signalés.

ICLUSIG ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, avant la revascularisation ou un AVC, à moins que les avantages potentiels l'emportent sur les risques (consulter CONTRE-INDICATIONS).

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé pendant le traitement avec ICLUSIG (consulter SURVEILLANCE ET ANALYSES DE LABORATOIRE). Si la vision diminue ou devient floue, faire passer un examen ophtalmique (y compris une ophtalmoscopie). Il faut effectuer une surveillance visant à déceler des signes de thromboembolie et d'occlusion vasculaire et ICLUSIG doit être arrêté immédiatement en cas d'occlusion vasculaire. La décision de réinstaurer le traitement avec ICLUSIG doit être prise suite à une évaluation du rapport bénéfices/risques (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Informer les patients que des thromboses artérielles graves (y compris la sténose artérielle nécessitant parfois une revascularisation) et des événements thromboemboliques veineux ont été signalés. Aviser les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme indicatif suggérant un caillot sanguin : douleur thoracique, essoufflement, faiblesse sur un côté du corps, troubles d'élocution, douleurs aux jambes ou enflure des jambes (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

***Occlusion artérielle et thrombose***

Des occlusions et thromboses artérielles se sont produites chez 19 % (86/449) des patients traités avec ICLUSIG et certains patients ont vécu plus d'un type d'événement. Des procédures de revascularisation ont dû être effectuées pour des patients (vasculaires cérébrales, coronariennes et périphériques artérielles) en raison de l'occlusion vasculaire attribuable à ICLUSIG.

Des occlusions cardiovasculaires, y compris des infarctus du myocarde et des occlusions artérielles coronariennes mortels et mettant la vie en danger, se sont produites chez 10 % (43/449) des patients traités avec ICLUSIG. Des patients ont développé une insuffisance cardiaque concomitante ou subséquente à un événement ischémique myocardique.

L'occlusion vasculaire cérébrale, y compris l'AVC mortel, s'est produite chez 7 % (33/449) des patients traités avec ICLUSIG. ICLUSIG a été associé à la sténose sur de multiples segments des vaisseaux sanguins majeurs qui alimentent le cerveau (p. ex., artère carotide, artère vertébrale, artère cérébrale moyenne).

Des événements d'occlusion périphérique artérielle, y compris l'occlusion mortelle d'une artère mésentérique et la maladie artérielle périphérique mettant la vie en danger, se sont produits chez 7 % (31/449) des patients traités avec ICLUSIG. Des patients ont développé une nécrose digitale ou distale requérant l'amputation.

**Tableau 1 : Incidence d'événements indésirables occlusifs artériels survenus en cours de traitement conformément aux facteurs de risque cardiovasculaire à la visite de référence en phase 2 de l'étude AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| | Événements indésirables occlusifs artériels survenus en cours de traitement % (n/N) | |
|---|---|---|
| | **AVEC Facteurs de risque cardiovasculaire* à la visite de référence** | **SANS Facteurs de risque cardiovasculaire* à la visite de référence** |
| Global | 29 % (62/217) | 10 % (24/232) |
| Âge lors de l'événement ≥ 65 ans | 34 % (36/106) | 20 % (11/54) |
| Âge lors de l'événement < 65 ans | 23 % (26/111) | 7 % (13/178) |
| Âge lors de l'événement < 50 ans | 11 % (4/36) | 5 % (5/108) |
| *Facteurs de risque analysés : antécédents d'ischémie, de diabète, d'hypertension ou d'hypercholestérolémie | | |

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

***Thrombo-embolie veineuse***

Des thromboses et des occlusions veineuses se sont produites chez 5 % (23/449) des patients traités avec ICLUSIG, y compris la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la thrombophlébite superficielle et l'occlusion veineuse rétinienne avec perte de la vision.

**Insuffisance cardiaque congestive et dysfonction ventriculaire gauche**

On a rapporté qu'ICLUSIG peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive et une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (consulter EFFETS INDÉSIRABLES, ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Rendement ventriculaire).

Dans l'étude de phase 2 PACE auprès des patients souffrant de LMC et de LLA Ph+ réfractaires et recevant la dose de 45 mg, 37 des 449 patients (8,0 %) ont présenté une insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche, y compris 23 patients (5,1 %) avec événements graves et 4 patients (0,9 %) avec événements mortels. Le délai s'écoulant entre le début du traitement et le rapport de ces effets indésirables était de 196 jours en moyenne (intervalle : 1 - 981 jours).

Les patients recevant ICLUSIG doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque congestive, et recevoir un traitement comme l'indique le point de vue clinique, y compris l'arrêt du traitement avec ICLUSIG. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque nouvelle ou une insuffisance cardiaque qui s'aggrave (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La FEVG doit être évaluée chez tous les patients : avant le début du traitement avec ICLUSIG, trois mois après le début du traitement avec ICLUSIG et chaque fois que cela est cliniquement justifié.

ICLUSIG doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou de maladies qui pourraient affecter la fonction ventriculaire gauche.

ICLUSIG doit être arrêté de façon permanente chez les patients qui développent une insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique qui ne se résorbe pas dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement avec ICLUSIG ou qui est égale ou supérieure au grade 3. En présence de manifestation clinique d'insuffisance cardiaque congestive, il est recommandé d'arrêter ICLUSIG. La dose d'ICLUSIG doit être interrompue et/ou réduite chez les patients ne présentant pas de preuve clinique d'insuffisance cardiaque congestive, mais présentant une fraction d'éjection inférieure à 50 % et supérieure à 10 % comparativement aux niveaux mesurés à la visite de référence.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire importante ou active étaient exclus des études cliniques, y compris les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive dans les 3 mois après avoir commencé le traitement avec ICLUSIG.

Informer les patients de la possibilité d'insuffisance cardiaque et d'un pouls anormalement lent ou rapide. Conseiller aux patients de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé s'ils éprouvent des symptômes tels que : essoufflement, douleurs thoraciques, palpitations, étourdissements ou évanouissement (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Hypertension**

L'hypertension peut contribuer au risque d'événements thrombotiques artériels. Pendant le traitement avec ICLUSIG, on doit surveiller et gérer les hausses de la tension artérielle. L'hypertension doit être traitée pour normaliser la tension artérielle. Le traitement avec ICLUSIG doit être temporairement interrompu, réduit ou arrêté si l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée.

Une hausse de la pression artérielle d'un ou plusieurs points sur une période de traitement avec ICLUSIG s'est produite chez 67 % (300/449) des patients traités avec ICLUSIG et un événement indésirable d'hypertension ou aggravation de l'hypertension a été noté chez 26 % (118/449, 10 % de grade 3 ou supérieur).

Huit patients (2 %) traités avec ICLUSIG, lors d'études cliniques, ont manifesté de l'hypertension symptomatique survenue en cours de traitement, comme événement indésirable grave, y compris la crise hypertensive. Les patients pourraient nécessiter une intervention clinique d'urgence pour une hypertension associée à la confusion, au mal de tête, à la douleur thoracique ou à l'essoufflement (consulter ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES).

Informer les patients de la possibilité d'une nouvelle hypertension ou de l'aggravation d'une hypertension existante. Conseiller aux patients de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé si leur tension artérielle est élevée ou s'ils éprouvent des symptômes d'hypertension comme le mal de tête, l'étourdissement, la douleur thoracique ou l'essoufflement (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Arythmies cardiaques**

Des bradyarythmies symptomatiques ayant entraîné un besoin d'implantation d'un stimulateur cardiaque ont été signalées chez 1 % (3/449) des patients traités avec ICLUSIG. Les arythmies identifiées étaient le blocage cardiaque complet, le syndrome de sinus malade et la fibrillation auriculaire avec bradycardie et pauses cardiaques (1 cas chaque). Conseiller aux patients de signaler les signes et symptômes évocateurs d'un pouls lent (évanouissement, étourdissement ou douleur thoracique). Arrêter ICLUSIG et évaluer.

Des événements indésirables de tachyarythmie supraventriculaire se sont produits chez 5 % (25/449) des patients traités avec ICLUSIG. La fibrillation auriculaire était le type de tachyarythmie supraventriculaire le plus commun et s'est produite chez 20 patients. Les autres types de tachyarythmie supraventriculaire étaient les suivants : flutter auriculaire (4 patients), tachycardie supraventriculaire (4 patients) et tachycardie auriculaire (1 patient). Pour 13 patients, l'événement a donné lieu à une hospitalisation. Conseiller aux patients de signaler les signes et symptômes évocateurs d'un pouls rapide (palpitations, étourdissements). Arrêter ICLUSIG et évaluer.

**Rétention hydrique**

L'effet indésirable de rétention hydrique s'est produit chez 28 % (1 % de grade 3 ou supérieur) des patients traités avec ICLUSIG. Ces effets comprenaient l'œdème périphérique, l'épanchement péricardique, l'épanchement pleural et l'ascite. Les patients doivent être surveillés en ce qui a trait à la rétention hydrique. Interrompre, diminuer ou terminer le traitement avec ICLUSIG selon l'indication clinique.

Informer les patients de la possibilité de développer une rétention hydrique et leur conseiller de contacter leur fournisseur de soins de santé relativement aux symptômes tels que ceux-ci : enflure des jambes, gonflement abdominal, gain de poids ou essoufflement.

**Hématologie**

**Hémorragie**

Des hémorragies se sont produites chez 26 % (115/449) des patients traités avec ICLUSIG. Des événements hémorragiques graves, y compris certains mortels, se sont produits chez 6 % (28/449) des patients traités avec ICLUSIG. L'incidence d'événements hémorragiques graves chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB ou de LLA Ph+ était supérieure à celle chez les patients atteints de LMC-PC. Les hémorragies cérébrales et les hémorragies gastro-intestinales/gastrites hémorragiques (mortelles) étaient les événements hémorragiques graves les plus fréquemment rapportés. Certains des événements hémorragiques, mais non la totalité, se sont produits chez des patients atteints de thrombocytopénie de grade 4 (Myélosuppression). En cas d'hémorragie grave ou sévère (grade 3 ou supérieur), interrompre ICLUSIG et évaluer la situation (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Myélosuppression).

Informer les patients de la possibilité de saignement grave et les informer de contacter immédiatement leur fournisseur de soins de santé relativement à tout signe ou symptôme d'hémorragie comme un saignement inhabituel ou une tendance aux ecchymoses.

**Myélosuppression**

Une myélosuppression grave (grade 3 ou supérieur) a été rapportée chez 48 % (215/449) des patients traités avec ICLUSIG. Des événements graves (grade 3 ou supérieur) de thrombocytopénie (40 %, 179/449), de neutropénie (34 %, 154/449) et d'anémie (20 %, 91/449) ont été signalés. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou supérieur était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LLA Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC. On doit effectuer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis chaque mois ou selon l'indication clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biochimiques préexistantes.

Informer les patients de la possibilité d'une diminution de leur taux de globules blancs et leur conseiller de contacter immédiatement leur fournisseur de soins de santé en cas de fièvre, particulièrement si celle-ci est soupçonnée d'être associée à une infection.

**Hépatique/biliaire/pancréatique**

**Hépatotoxicité**

L'hépatotoxicité, y compris des cas d'insuffisance hépatique aiguë, s'est produite dans la semaine suivant le début du traitement avec ICLUSIG. L'incidence des effets indésirables de la hausse de l'aspartate aminotransférase (AST) ou de l'alanine aminotransférase (ALT) était de 18 % (80/449). Le traitement avec ICLUSIG peut occasionner une hausse des taux d'ALT, d'AST ou des deux. Les événements indésirables de la hausse de l'ALT ou AST n'étaient pas disparus à la date du dernier suivi chez 26 % (21/80) des patients.

Le délai médian d'apparition des effets indésirables de la hausse de l'ALT était de 114 jours (intervalle 1- 926 jours) et le délai médian d'apparition des effets indésirables de la hausse de l'AST était de 95 jours (intervalle 1 à 993 jours). Les tests de la fonction hépatique, y compris les transaminases, doivent être effectués à la visite de référence, puis au moins une fois par mois ou selon l'indication clinique. Une interruption, une réduction ou un arrêt posologique pourraient être requis (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Informer les patients de la possibilité de développer des anomalies de la fonction hépatique et une toxicité hépatique grave. Aviser les patients de se rendre immédiatement à l'urgence pour obtenir des soins médicaux lorsqu'ils éprouvent tout symptôme indicatif suggérant une insuffisance hépatique, y compris les suivants : jaunissement des yeux et de la peau, urine de couleur sombre (couleur du thé) ou somnolence.

**Pancréatite et lipase sérique**

ICLUSIG est associé à la survenue de pancréatite (7 %; 5 % grade 3) et aux élévations en lipase sérique (41 %; 12 % grade 3 ou supérieur). La fréquence des pancréatites est plus élevée dans les deux premiers mois d'utilisation d'ICLUSIG.

Vérifier la lipase et l'amylase sériques toutes les deux semaines, pendant les deux premiers mois, puis de façon périodique ou selon l'indication clinique. Un ajustement posologique pourrait être requis (consulter Tableau 7 dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si l'augmentation du taux de la lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'ICLUSIG et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de pancréatite ou d'abus d'alcool. Les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère ou très sévère devront être pris en charge de façon appropriée afin de diminuer le risque de pancréatite.

Informer les patients de la possibilité de développer une pancréatite pouvant être accompagnée de nausées, de vomissements, de douleur abdominale ou de malaise abdominal et de rapidement rapporter ces symptômes.

**Perforation gastro-intestinale et trouble de la cicatrisation des plaies**

Une perforation gastro-intestinale grave (fistule) a été signalée chez un patient 38 jours suivant une cholécystectomie. ICLUSIG peut entraver la cicatrisation des plaies basée sur le mécanisme d'action (consulter MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit envisager un arrêt temporaire du traitement avec ICLUSIG chez les patients avant une intervention chirurgicale majeure. Un avis clinique de cicatrisation adéquate des plaies doit guider la décision de poursuivre le traitement avec ICLUSIG après la chirurgie.

Conseiller aux patients d'informer leur fournisseur de soins de santé s'ils planifient subir ou s'ils ont récemment subi une intervention chirurgicale. Informer les patients qu'on a signalé des cas de perforation gastro-intestinale.

**Neurologique**

Des neuropathies périphériques et crâniennes se sont produites chez les patients traités avec ICLUSIG. Globalement, 13 % (59/449) des patients traités avec ICLUSIG ont présenté une neuropathie périphérique, tous grades confondus (2 %, grade 3/4). Lors d'études cliniques, les neuropathies périphériques les plus fréquentes ayant été rapportées étaient les neuropathies périphériques (4 %, 18/449), paresthésie (4 %, 17/449), hypoesthésie (2 %, 11/449) et hyperesthésie (1 %, 5/449). Une neuropathie crânienne s'est présentée chez 1 % (6/449) des patients traités avec ICLUSIG (<1 % grade 3/4). On a également rapporté des cas d'ataxie et de convulsion.

Informer les patients de la possibilité de développer une neuropathie crânienne pendant le traitement avec ICLUSIG. Conseiller aux patients de rapporter tout symptôme de neuropathie, notamment l'hypoesthésie, l'hyperesthésie, la paresthésie, l'inconfort, les sensations de brûlure, les douleurs neuropathiques ou la faiblesse.

**Syndrome de lyse tumorale**

Le syndrome de lyse tumorale a été signalé chez 2 patients (<1 %) présentant une LMC et traités avec ICLUSIG. Une hyperuricémie s'est produite chez 30 patients (7 %), la plupart d'entre eux étant des patients atteints de LMC-PC. Assurer une hydratation adéquate et s'assurer de corriger les taux d'acide urique élevés avant de commencer le traitement avec ICLUSIG.

**Fonction sexuelle/Fécondité**

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées avec ICLUSIG de ne pas tomber enceintes à cause du danger potentiel pour le fœtus. Les hommes traités par ICLUSIG doivent être avisés de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des taux d'exposition inférieurs à ceux pour les humains à la dose recommandée chez l'humain. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée durant le traitement (consulter TOXICOLOGIE). On ignore si ICLUSIG modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.

L'effet d'ICLUSIG sur la fécondité masculine et féminine n'est pas connu. Aucune étude n'a été menée sur la fécondité et l'utilisation d'ICLUSIG. Selon des études de génotoxicité sur les animaux, le ponatinib peut affecter la fécondité des hommes et des femmes (consulter TOXICOLOGIE).

**Ophtalmologique**

Des toxicités oculaires graves menant à la cécité ou à une vision trouble se sont produites chez les patients traités avec ICLUSIG. Des toxicités rétiniennes y compris l'œdème maculaire, l'occlusion veineuse rétinienne et l'hémorragie rétinienne se sont produites chez 3 % des patients traités avec ICLUSIG. Une irritation de la conjonctive ou au niveau de la cornée, une sécheresse oculaire ou une douleur oculaire se sont produites chez 13 % des patients. Des symptômes de vision brouillée se sont produits chez 6 % des patients. D'autres toxicités oculaires comprennent les suivantes : cataractes, glaucome, iritis, iridocyclite et kératite ulcérative. Faire passer un examen complet des yeux à la visite de référence, puis de façon périodique pendant le traitement (consulter EFFETS INDÉSIRABLES).

On a signalé un cas de thrombose veineuse rétinienne (grade 4) lors de la prise d'une dose de 30 mg d'ICLUSIG. Les patients doivent être surveillés pour tout trouble de la vision (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Occlusion vasculaire).

Informer les patients de la possibilité de toxicité oculaire pendant le traitement avec ICLUSIG. Conseiller aux patients de rapporter tout symptôme de toxicité oculaire, comme une vision floue, une sécheresse oculaire ou des douleurs oculaires.

**Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des taux d'exposition inférieurs à ceux pour les humains à la dose recommandée

chez l'humain (consulter TOXICOLOGIE). Aucune donnée portant sur l'utilisation d'ICLUSIG chez les femmes enceintes n'a été recueillie. Le risque potentiel pour les humains est inconnu. Les patients doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Informer les patients qu'ICLUSIG peut causer du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Informer les femmes du danger potentiel pour le fœtus et leur conseiller d'éviter une grossesse pendant le traitement avec ICLUSIG.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si ICLUSIG est excrété dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles ne peuvent exclure l'excrétion potentielle dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec ICLUSIG.

**Hommes et femmes en âge de procréer :** Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer traitées par ICLUSIG de ne pas commencer une grossesse, et aux hommes traités par ICLUSIG de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement avec ICLUSIG. On ignore si ICLUSIG modifie l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée. L'effet d'ICLUSIG sur la fécondité masculine et féminine n'est pas connu.

**Intolérance au lactose :** ICLUSIG contient 121 mg de lactose monohydraté dans une dose quotidienne de 45 mg. Informer les patients qui ont ou pourraient avoir une intolérance au lactose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ICLUSIG (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et CONTRE-INDICATIONS).

**Insuffisance hépatique :** Administrer ICLUSIG à une dose de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C). L'excrétion hépatique est une voie importante d'élimination d'ICLUSIG.

On a administré une dose unique d'ICLUSIG de 30 mg aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh de catégorie A, B et C, respectivement) et à des sujets en santé. De manière générale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique, en comparaison à des sujets sains. Cependant, on a noté une incidence accrue des effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, y compris un cas de pancréatite grave. L'innocuité de multiples doses d'ICLUSIG ou de doses supérieures à 30 mg n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min (insuffisance rénale modérée à grave) ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

**Pédiatrie (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée disponible.

**Gériatrie (65 ans et plus) :** Comparativement aux patients de moins de 65 ans, les patients plus âgés (de 65 ans ou plus) sont plus susceptibles de ressentir une diminution de l'efficacité du médicament et des effets indésirables. Des 449 patients participant à l'étude clinique d'ICLUSIG, 155 (35 %) d'entre eux étaient âgés de ≥ 65 ans. Les patients présentant une LMC-PC âgés de ≥ 65 ans avaient un taux MCyR inférieur, 38 %, comparé aux patients âgés de 45 à 64 ans (MCyR 59 %) et aux patients âgés de 18 à 44 ans (MCyR 73 %). Les patients âgés de ≥ 65 ans sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables, dont les suivants : faible taux de plaquettes, œdème périphérique, hausse du taux de lipase, dyspnée, asthénie, spasmes musculaires et diminution de l'appétit.

En règle générale, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être effectuée avec prudence compte tenu de la fréquence accrue d'atteintes hépatiques, rénales ou cardiaques, de comorbidités ou de la prise de médicaments concomitants.

**Surveillance et analyses de laboratoire**

ICLUSIG est associé à de graves événements d'occlusion vasculaire, de thrombo-embolie et d'insuffisance cardiaque. Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire (consulter INTERACTION MÉDICAMENT-MÉDICAMENT). L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ICLUSIG est associé à la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie graves (grade 3 ou supérieur). On doit effectuer un hémogramme complet toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis chaque mois ou selon l'indication clinique (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prise d'ICLUSIG peut occasionner des élévations des taux d'ALT, d'AST, de bilirubine, et de phosphatase alcaline. On doit effectuer des tests de la fonction hépatique à la visite de référence et périodiquement, selon l'indication clinique (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et TOXICOLOGIE).

ICLUSIG est associé à la pancréatite. Vérifier la lipase et l'amylase sériques toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, puis de façon périodique par la suite. Un arrêt ou une réduction posologique pourraient être requis (consulter le Tableau 7). Si l'augmentation du taux de la lipase sérique s'accompagne de symptômes abdominaux, il convient d'arrêter l'administration d'ICLUSIG et d'évaluer le patient pour détecter tout signe de pancréatite (consulter POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) doit être évaluée chez tous les patients avant le début du traitement avec ICLUSIG, trois mois après le début du traitement avec ICLUSIG et chaque fois que cela est cliniquement justifié.

Assurer une hydratation adéquate et s'assurer de corriger les taux d'acide urique élevés avant de commencer le traitement avec ICLUSIG si le syndrome de lyse tumorale est considéré comme un risque important (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patients doivent être pesés et surveillés de façon régulière pour déceler tout signe ou symptôme de rétention hydrique (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le calcium et le phosphate doivent être mesurés à la visite de référence et surveillés pendant le traitement avec ICLUSIG, selon l'indication clinique.

## ACC EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Les effets indésirables décrits à cette section ont été identifiés lors d'une étude à un groupe, en mode ouvert, international et multicentrique auprès de 449 patients atteints de LMC et de LLA Ph+ qui étaient résistants ou intolérants au traitement ITK préalable, y compris ceux présentant une mutation BCR-ABL T315I. Tous les patients ont reçu une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour. Les ajustements posologiques à 30 mg une fois par jour ou à 15 mg une fois par jour étaient permis pour la gestion de la toxicité du traitement. Au moment du rapport, la durée médiane du traitement avec ICLUSIG était de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, de 590 jours chez ceux atteints de LMC-PA et de 86 jours chez ceux atteints de LMC-PB/LLA Ph+. Au moment de l'analyse, les patients avaient un suivi médian de 27,9 mois. L'étude est en cours. Toutefois, au moment de l'analyse de l'étude de phase 2 (PACE), 69 % (310/449) des patients ont dû arrêter le traitement pendant plus de trois jours et 65 % (291/449) ont connu une réduction de la dose. L'intensité de la dose médiane était de 36 mg ou 80 % de la dose attendue de 45 mg par jour. L'intensité de la dose médiane était de 31 mg/jour chez les patients présentant une LMC-PC. Le taux d'effets indésirables liés au traitement ayant entraîné un arrêt du traitement était de 17 % (46/270) pour la LMC-PC, de 11 % (9/85) pour la LMC-PA et de 14 % (13/94) pour la LMC-PB/LLA Ph+.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 20 %) étaient les suivants : éruption cutanée (35 %), peau sèche (32 %) et douleur abdominale (23 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) ayant mené à l'arrêt du traitement étaient le faible taux plaquettaire (5 %) et la progression des néoplasmes (3 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) ayant mené à la modification posologique étaient le faible taux plaquettaire (29 %), le faible taux de neutrophiles (13 %), l'élévation des taux de lipases (11 %), la douleur abdominale (9 %), l'éruption cutanée (8 %) et la pancréatite (6 %).

Les effets indésirables très fréquents (≥ 10 %) et fréquents (≥ 1 % à < 10 %) sont présentés au Tableau 3. Globalement, les effets indésirables très fréquents (≥ 10 %) étaient le faible taux plaquettaire, l'éruption cutanée, la peau sèche, la douleur abdominale, le faible taux de neutrophiles, le mal de tête, l'élévation des taux de lipases, la fatigue, la constipation, la myalgie, l'arthralgie, la nausée, l'anémie, la hausse des taux d'ALT, l'hypertension, la hausse des taux d'AST.

## Effets indésirables causés par le médicament

*Les études cliniques étant menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les études peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'études cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables du médicament fournie par les études cliniques est utile pour déterminer les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.*

**Tableau 2 : Effets indésirables graves liés au traitement chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| | N (%) |
|---|---|
| **Troubles des systèmes hématologique et lymphatique** | |
| Diminution du taux des plaquettes | 8 (2 %) |
| Anémie | 6 (1 %) |
| Neutropénie fébrile | 5 (1 %) |
| Pancytopénie | 5 (1 %) |
| Diminution du taux de neutrophiles | 5 (1 %) |
| **Maladies cardiovasculaires** | |
| Événement ischémique artériel<br>Cardiovasculaire<br>Vasculaire cérébral<br>Vasculaire périphérique | 29 (7 %)<br>14 (3 %)<br>12 (3 %)<br>6 (1 %) |
| Insuffisance cardiaque | 13 (3 %) |
| Effusion* | 9 (2 %) |
| Fibrillation auriculaire | 5 (1 %) |
| Thrombo-embolie veineuse | 5 (1 %) |
| **Troubles gastro-intestinaux** | |
| Pancréatite | 24 (5 %) |
| Douleur abdominale | 9 (2 %) |
| Diarrhée | 5 (1 %) |
| **Général** | |
| Pyrexie | 6 (1 %) |
| **Hémorragie** | |
| Hémorragie | 1 (<1 %) |
| **Infections et infestations** | |
| Pneumonie | 4 (<1 %) |
| Septicémie | 2 (<1 %) |
| **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | |
| Dyspnée | 5 (1 %) |
| * inclut épanchement péricardique, épanchement pleural et ascite | |

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

**Tableau 3 : Effets indésirables graves liés au traitement communs (≥ 1 % à < 10 %) et très communs (≥ 10 %) chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| | LMC-PC (n=270) | | LMC-PA (n=85) | | LMC-PB (n=62) | | LLA Ph+ (n=32) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Classification par système ou organe** Terme préféré | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** |
| **Troubles des systèmes hématologique et lymphatique** | | | | | | | | |
| Anémie | 10 | 6 | 19 | 11 | 23 | 21 | 16 | 13 |
| Pancytopénie | <1 | 1 | 4 | 2 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| Neutropénie fébrile | <1 | <1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| **Maladies cardiaques** | | | | | | | | |
| Insuffisance cardiaque* | 4 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Fibrillation auriculaire | 3 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Infarctus du myocarde | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Épanchement pleural | 2 | 1 | 4 | 0 | 3 | 2 | 3 | 0 |
| Palpitations | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Bradycardie | <1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Troubles oculaires** | | | | | | | | |
| Sécheresse oculaire | 4 | 1 | 5 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Vision floue | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Conjonctivite | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Œdème préorbital | 1 | | | | 0 | 0 | 9 | 0 |
| **Troubles gastro-intestinaux** | | | | | | | | |
| Douleur abdominale | 29 | 7 | 18 | 5 | 10 | 2 | 19 | 6 |
| Constipation | 20 | 2 | 14 | 1 | 5 | 0 | 19 | 3 |
| Nausée | 15 | 1 | 12 | 0 | 21 | 0 | 3 | 0 |
| Vomissement | 9 | 1 | 8 | 0 | 11 | 0 | 3 | 0 |
| Diarrhée | 9 | 1 | 11 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| Pancréatite | 7 | 6 | 8 | 6 | 5 | 3 | 0 | 0 |
| Distension abdominale | 6 | 0 | 4 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Sécheresse buccale | 6 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Malaise abdominal | 3 | <1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspepsie | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Reflux gastro-œsophagien | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Stomatite | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| **Troubles généraux et réactions au point d'administration** | | | | | | | | |
| Fatigue | 19 | 2 | 20 | 1 | 11 | 3 | 9 | 0 |
| Asthénie | 10 | 1 | 6 | 1 | 8 | 2 | 0 | 0 |

| | LMC-PC (n=270) | | LMC-PA (n=85) | | LMC-PB (n=62) | | LLA Ph+ (n=32) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Classification par système ou organe** Terme préféré | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** |
| Pyrexie | 9 | 0 | 8 | 1 | 3 | 0 | 13 | 0 |
| Douleur | 7 | <1 | 6 | 0 | 7 | 2 | 0 | 0 |
| Œdème périphérique | 6 | 0 | 6 | 0 | 5 | 0 | 9 | 0 |
| Frissons | 3 | 0 | 4 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Douleur thoracique non cardiaque | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Maladie pseudo-grippale | <1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Œdème facial | <1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Sensation de malaise | 2 | <1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| **Infections et infestations** | | | | | | | | |
| Folliculite | 3 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 6 | 0 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 1 | <1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonie | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| **Enquêtes** | | | | | | | | |
| Taux accru de gamma-glutamyltransférase | 6 | 2 | 9 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Perte de poids | 4 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Réduction de la fraction d'éjection | 2 | <1 | 1 | 0 | 7 | 5 | 0 | 0 |
| **Troubles métaboliques et nutritionnels** | | | | | | | | |
| Diminution de l'appétit | 6 | <1 | 7 | 1 | 5 | 0 | 9 | 0 |
| Hyperglycémie | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypophosphatémie | 3 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Déshydratation | 2 | <1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 6 | 3 |
| Hyperuricémie | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |
| Hypokaliémie | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Hypertriglycéridémie | 1 | <1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Hypocalcémie | 1 | <1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Hyponatrémie | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** | | | | | | | | |
| Arthralgie | 18 | 2 | 18 | 1 | 13 | 0 | 3 | 0 |
| Myalgie | 18 | 1 | 19 | 0 | 13 | 0 | 6 | 0 |
| Douleur aux extrémités | 10 | 1 | 7 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Ostéalgie | 9 | <1 | 6 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Spasmes musculaires | 9 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 6 | 0 |

| | LMC-PC (n=270) | | LMC-PA (n=85) | | LMC-PB (n=62) | | LLA Ph+ (n=32) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Classification par système ou organe** Terme préféré | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** |
| Douleur dorsale | 9 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur musculosquelettique | 6 | 1 | 4 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Cervicalgie | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur thoracique musculosquelettique | 1 | <1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| **Troubles du système nerveux** | | | | | | | | |
| Mal de tête | 24 | 2 | 13 | 0 | 11 | 2 | 13 | 0 |
| Étourdissement | 6 | <1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Léthargie | 3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Migraine | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Neuropathie périphérique | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Hypoesthésie | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperesthésie | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Paraesthésie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dysgueusie | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Infarctus cérébral | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Accident vasculaire cérébral | <1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Troubles psychiatriques** | | | | | | | | |
| Insomnie | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| État confusionnel | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| **Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires** | | | | | | | | |
| Dysfonctionnement érectile | 4 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | | | | | | | | |
| Dyspnée | 7 | 3 | 8 | 0 | 7 | 2 | 0 | 0 |
| Dysphonie | 3 | 0 | 0 | 0 | | | 3 | 0 |
| Épistaxis | 2 | 0 | 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Toux | 2 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Épanchement pleural | 2 | 1 | 7 | 1 | 5 | 0 | 9 | 0 |
| Hypertension pulmonaire | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** | | | | | | | | |
| Éruption cutanée | 40 | 4 | 34 | 4 | 24 | 3 | 19 | 3 |
| Sécheresse cutanée | 40 | 3 | 24 | 1 | 18 | 2 | 22 | 0 |
| Prurit | 9 | 0 | 4 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 |

| | LMC-PC (n=270) | | LMC-PA (n=85) | | LMC-PB (n=62) | | LLA Ph+ (n=32) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Classification par système ou organe** Terme préféré | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** | **Tous grades confondus (%)** | **Grade 3/4 (%)** |
| Érythème | 9 | 1 | 7 | 0 | 5 | 0 | 6 | 0 |
| Éruption prurigineuse | 9 | 0 | 11 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Exfoliation de la peau | 7 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Alopécie | 6 | 0 | 7 | 0 | 5 | 0 | 6 | 0 |
| Sueurs nocturnes | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dermite exfoliative | 3 | 0 | 7 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Douleur cutanée | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperhidrose | 3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Pétéchies | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Ecchymose | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Dermatite exfoliative | <1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 3 | 0 |
| Hyperkératose | <1 | <1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Décoloration cutanée | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperpigmentation cutanée | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Troubles vasculaires** | | | | | | | | |
| Hypertension | 17 | 4 | 9 | 4 | 3 | 3 | 3 | 0 |
| Bouffées de chaleur | 3 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bouffées congestives | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Artériopathie oblitérante artérielle périphérique | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Claudication intermittente | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |

Effets indésirables liés au traitement tel qu'évalué par l'investigateur. Le taux d'incidence rapporté à la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS est survenu en cours de traitement.

*L'insuffisance cardiaque inclut les termes privilégiés par MedDRA suivants : insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, insuffisance cardiopulmonaire, réduction de la fraction d'éjection ventriculaire, dysfonction ventriculaire gauche, œdème pulmonaire et insuffisance ventriculaire droite.

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

## Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

On a fréquemment signalé la myélosuppression dans toutes les populations de patients résistants ou intolérants souffrant de LMC et de LLA Ph+. La fréquence de la thrombocytopénie, de la neutropénie et de l'anémie était plus élevée chez les patients présentant une LMC-PA et LMC-PB/LLA Ph+ que chez les patients atteints d'une LMC-PC (consulter le Tableau 4). La myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biochimiques préexistantes.

**Tableau 4 : Incidence d'anomalies biochimiques cliniquement significatives de grade 3 ou supérieur chez ≥ 2 % de patients résistants ou intolérants présentant une LMC et LLA Ph+ de l'étude AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| Analyse en laboratoire | LMC-PC (n=270) (%) | LMC-PA (n=85) (%) | LMC-PB (n=62) (%) | LLA Ph+ (n=32) (%) |
|---|---|---|---|---|
| ***Hématologie*** | | | | |
| Thrombocytopénie (diminution du taux des plaquettes) | 35 | 49 | 45 | 47 |
| Neutropénie (Diminution du PNN) | 23 | 52 | 50 | 60 |
| Leucopénie (Diminution des leucocytes) | 12 | 37 | 48 | 63 |
| Anémie (Diminution de l'Hgb) | 8 | 31 | 52 | 11 |
| ***Analyses biochimiques*** | | | | |
| Augmentation de la lipase | 12 | 13 | 15 | 13 |
| Diminution du phosphore | 9 | 12 | 11 | 3 |
| Augmentation du glucose | 7 | 12 | 2 | 0 |
| Augmentation de l'ALT | 4 | 8 | 8 | 6 |
| Diminution du sodium | 5 | 6 | 2 | 3 |
| Augmentation de l'AST | 3 | 6 | 5 | 0 |
| Augmentation du potassium | 2 | 1 | 5 | 0 |
| Augmentation de la phosphatase alcaline | 1 | 4 | 3 | 0 |
| Augmentation de la bilirubine | <1 | 2 | 0 | 3 |
| Diminution du potassium | <1 | 5 | 3 | 0 |
| Augmentation de l'amylase | 3 | 4 | 5 | 0 |
| Diminution du calcium | <1 | 2 | 2 | 0 |

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

## Diagnostic de l'électrocardiogramme

Lors d'une étude de phase 3 à répartition aléatoire, en mode ouvert avec ICLUSIG versus un groupe de comparaison auprès de patients adultes présentant une LMC-PC nouvellement diagnostiquée, le groupe ICLUSIG a reçu une administration orale de 45 mg pendant des cycles continus de 28 jours, avec des ajustements posologiques basés sur la tolérabilité. Au troisième mois de l'évaluation, ICLUSIG a été associé à une baisse statistiquement significative de l'intervalle QTcF et du pouls par rapport aux niveaux de référence. Le changement moyen par rapport aux niveaux de référence pour l'intervalle QTcF (n=78) était de -8,2 ms (90 % IC -11,98, -4,88) et celui pour le rythme cardiaque (n=84) était de -5,6 bpm (90 % IC -7,81, -3,43).

## Effets indésirables post-commercialisation

Des données post-commercialisation limitées sont disponibles. Le profil d'innocuité observé post-commercialisation est similaire à celui observé pendant les études cliniques.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

### Interactions médicament-médicament

Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases, et aussi par la CYP3A4. La prudence est de rigueur et l'on doit envisager une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG à 30 mg lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4.

Les tests *in vitro* indiquent que des interactions médicament-médicament liées à l'inhibition du métabolisme des substrats des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A ou CYP2D6 médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. Un test *in vitro* réalisé sur des hépatocytes humains a indiqué que des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'induction du métabolisme des substrats du CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A médiée par le ponatinib sont également peu susceptibles de se produire.

En concentrations sériques thérapeutiques, le ponatinib n'a pas inhibé l'OATP1B1 ou l'OATP1B3, l'OCT1 ou l'OCT2, les transporteurs d'anions organiques OAT1 ou OAT3 ou la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*. De ce fait, des interactions médicamenteuses cliniques liées à l'inhibition des substrats de ces transporteurs médiée par le ponatinib sont peu susceptibles de se produire. *In vitro*, le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp ou de la BCRP et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsque le ponatinib est administré avec ces médicaments.

*Substances qui augmentent les concentrations sériques du ponatinib*

*Inhibiteurs de la CYP3A4*

Le ponatinib est principalement métabolisé par la CYP3A4. Par conséquent, une utilisation concomitante de substances qui inhibent la CYP3A4 pourrait hausser les concentrations plasmiques du ponatinib.

L'administration concomitante chez des volontaires sains d'une dose orale unique de 15 mg d'ICLUSIG et de kétoconazole (400 mg par jour), qui est un inhibiteur puissant du CYP3A4, a provoqué une modeste augmentation de l'exposition systémique au ponatinib, les valeurs d'$ASC_{0-\infty}$ et de $C_{max}$ du ponatinib étant respectivement plus élevées de 78 % et 47 % que celles relevées quand le ponatinib était administré seul. Les patients à qui l'on administre ICLUSIG en concomitance avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peuvent courir un risque accru d'effets indésirables.

La prudence est de rigueur et une réduction de la dose de départ d'ICLUSIG à 30 mg doit être envisagée lors de l'utilisation concomitante d'ICLUSIG et de puissants inhibiteurs de la CYP3A4 comme la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone,

le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine, le voriconazole et le jus de pamplemousse (consulter Interactions médicament-aliments).

*Substances qui diminuent les concentrations sériques du ponatinib*

*Inducteurs de la CYP3A4*

Le ponatinib est principalement métabolisé par la CYP3A4. Par conséquent, une utilisation concomitante d'inducteurs de la CYP3A pourrait diminuer les concentrations plasmiques du ponatinib. La co-administration d'ICLUSIG avec de puissants inducteurs de la CYP3A4 (carbamazépine, phénobarbital, phenytoïne, rifabutine, rifampicine et millepertuis) doit être évitée à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques potentiels d'une sous-exposition à ICLUSIG. Surveiller les patients pour déceler les signes de diminution de l'efficacité.

L'administration concomitante chez des volontaires sains d'une dose orale unique de 45 mg d'ICLUSIG et de rifampicine (600 mg par jour pendant 9 jours), qui est un inducteur puissant du CYP3A, a provoqué une baisse de l'exposition systémique au ponatinib. Les valeurs d'$ASC_{0-\infty}$ et de $C_{max}$ du ponatinib étaient respectivement plus basses de 62 % et 42 % que celles relevées quand le ponatinib était administré seul.

*Médicaments produisant une augmentation du pH gastrique*

La solubilité aqueuse du ponatinib étant liée au pH, un pH plus élevé entraîne une plus faible solubilité.

L'administration d'une dose orale unique de 45 mg d'ICLUSIG suivant de multiples doses d'un puissant inhibiteur de la pompe à protons, le lansoprazole, 60 mg QD pendant 2 jours, auprès de 18 volontaires sains, a entraîné des réductions des valeurs du ponatinib $C_{max}$ de 25 % sans modifier l'exposition systémique ($AUC_{0-inf}$), comparativement à l'administration du ponatinib seul. Le $T_{max}$ médian a été augmenté d'une heure lors de l'administration d'ICLUSIG après un prétraitement au lansoprazole.

ICLUSIG peut être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments qui haussent le pH gastrique sans nécessiter d'ajustement de la dose d'ICLUSIG ou de séparation de l'administration.

*Substances dont les concentrations sériques pourraient être altérées par le ponatinib*

*Substrats de transporteurs*

*In vitro,* le ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). De ce fait, le ponatinib pourrait avoir le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de substrats co-administrés de la P-gp (par exemple digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) ou de la BCRP (par exemple méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine), et pourrait amplifier leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandée lorsqu'ICLUSIG est administré avec ces substrats du P-gp ou BCRP.

**Interactions médicament-aliment**

L'administration d'ICLUSIG avec un repas à teneur élevée ou faible en matières grasses, ou sans nourriture, ne change pas la pharmacocinétique du ponatinib (consulter MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Les produits ou les jus contenant du pamplemousse, de la carambole, de la grenade, de l'orange de Séville et autres fruits similaires connus pour inhiber la CYP3A4 doivent être évités à tout prix.

**Interactions médicament-produit à base d'herbes médicinales**

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées. Le millepertuis est un puissant inducteur de la CYP3A4. Son utilisation concomitante avec ICLUSIG pourrait occasionner une accélération du métabolisme du ponatinib et par conséquent provoquer une diminution des concentrations sériques du ponatinib (consulter Interactions médicament-médicament). L'administration concomitante du millepertuis avec ICLUSIG doit être évitée.

**Interactions médicament-laboratoire**

Les interactions avec des analyses en laboratoire n'ont pas été étudiées.

**Interactions médicament-style de vie**

**Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines**

L'effet d'ICLUSIG sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'a pas été expressément mesuré; toutefois lors d'études cliniques portant sur ICLUSIG, les effets suivants ont été signalés: fatigue, étourdissement, somnolence et syncope. Les patients présentant des étourdissements, souffrant de déficience visuelle ou d'autres effets indésirables doivent s'abstenir d'effectuer ces activités jusqu'à l'arrêt des effets (consulter EFFETS INDÉSIRABLES).

Alcool
Aucune étude n'a été menée sur l'interaction potentielle entre ICLUSIG et la consommation de boissons alcoolisées.

## ACC POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Considérations posologiques**

ICLUSIG doit seulement être prescrit et utilisé dans le cadre d'un traitement entrepris par un médecin qui a obtenu la certification pour le **Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG**, et qui possède de l'expérience dans le diagnostic des patients atteints de leucémie (particulièrement, LMC ou LLA Ph+) et dans les thérapies antinéoplasiques.

Avant de commencer le traitement avec ICLUSIG, il est important d'évaluer l'état cardiovasculaire du patient et de gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire. L'état cardiovasculaire doit continuer à être surveillé et le traitement avec ICLUSIG doit être ajusté au besoin.

Le soutien hématologique comme la transfusion de plaquettes et les facteurs de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés pendant le traitement, si l'état clinique le justifie.

**Posologie recommandée**

Une distinction absolue entre les patients en situation de risque et les patients qui ne sont pas en situation de risque d'événements d'occlusion vasculaire ne peut être faite. La dose de départ optimale d'ICLUSIG n'est pas établie. Peu de données sont disponibles pour justifier une dose de départ de 30 mg d'ICLUSIG. Les données finales d'une étude de dosage de phase 2 à répartition aléatoire aideront à déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG chez les patients adultes atteints de LMC et LLA Ph+.

La dose de départ recommandée pour ICLUSIG est de 45 mg une fois par jour. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture. Les comprimés d'ICLUSIG doivent être avalés en entier. Les patients ne doivent pas écraser ou faire dissoudre les comprimés.

Conseiller aux patients de prendre ICLUSIG exactement comme prescrit, de ne pas modifier la dose et de ne pas arrêter de prendre ICLUSIG, à moins d'avis contraire de leur fournisseur de soins de santé. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour remplacer une dose oubliée.

Effectuer une surveillance visant à déceler des signes de thrombo-embolie et d'occlusion vasculaire. ICLUSIG doit être immédiatement arrêté en cas d'occlusion vasculaire. La décision de reprendre le traitement avec ICLUSIG devrait se faire suite à une évaluation des avantages et des risques.

Indiquer aux patients qui souffrent d'intolérance au lactose qu'ICLUSIG contient du lactose.

**Ajustement ou modification posologique**

Un ajustement ou une interruption de la dose doivent être envisagés relativement à la toxicité hématologique (Tableau 5) ou non-hématologique (Tableau 6 et Tableau 7). Pour une dose de 30 mg ou 15 mg une fois par jour, des comprimés de 15 mg sont offerts.

ICLUSIG peut être temporairement arrêté ou sa dose peut être réduite lors d'anomalies hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie, leucopénie, anémie, lymphopénie) qui ne sont pas liées à une leucémie sous-jacente.

Envisager de réduire la dose d'ICLUSIG de 45 mg une fois par jour à 15 mg une fois par jour pour les patients souffrant de LMC en phase chronique (PC) qui présentent une réponse cytogénétique majeure (RCM).

Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

*Myélosuppression*

Des ajustements posologiques pour la neutropénie (PNN* < 1,0 x $10^9$/l) et la thrombocytopénie (plaquettes < 50 x $10^9$/l) qui ne sont pas associées à la leucémie sont résumés au Tableau 5.

**Tableau 5 : Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression**

| | |
|---|---|
| PNN* < 1,0 x $10^9$/l<br>ou<br>plaquettes sanguines < 50 x $10^9$/l | Première apparition :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que PNN ≥ 1,5 x $10^9$/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x $10^9$/l |
| | Seconde apparition :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose initiale de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x $10^9$/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x $10^9$/l |
| | Troisième apparition :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose initiale de 15 mg dès que PNN ≥ 1,5 x $10^9$/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x $10^9$/l |
| *PNN = Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles | |

*Toxicité hépatique*

Les ajustements de la posologie recommandés en cas de toxicité hépatique sont résumés au Tableau 6.

**Tableau 6 : Ajustements de la posologie en cas de toxicité hépatique**

| | |
|---|---|
| Hausse des transaminases hépatiques > 3 × LSN*<br>(grade 2 ou supérieur) | Occurrence à 45 mg :<br>• Interrompre ICLUSIG et surveiller la fonction hépatique<br>• Reprendre le traitement avecICLUSIG à 30 mg dès le retour à un grade ≤ 1 (< 3 × LSN)<br>Occurrence à 30 mg :<br>• Interrompre ICLUSIG et reprendre le traitement à 15 mg dès le retour à un grade ≤ 1<br>Occurrence à 15 mg :<br>• Arrêter ICLUSIG |
| Hausse des taux d'AST ou d'ALT ≥ 3 × LSN ainsi qu'une hausse des taux de bilirubine > 2 × LSN et phosphatase alcaline < 2 x LSN | Arrêter ICLUSIG |

*Effet indésirable non hématologique*

Si un effet indésirable cliniquement significatif ou grave (grade 3 ou supérieur) non hématologique se produit, le traitement avec ICLUSIG doit être interrompu. Après la résorption de l'effet indésirable ou après l'atténuation de sa gravité, on peut reprendre le traitement avec ICLUSIG à la même dose selon le grade initial de l'effet indésirable.

Ne pas recommencer la prise d'ICLUSIG avant que l'effet indésirable grave (grade 3 ou supérieur) se soit résorbé ou que l'on juge que le bienfait potentiel de reprendre le traitement l'emporte sur les risques.

Chez les patients chez qui on soupçonne un événement occlusif artériel ou veineux, ICLUSIG doit être immédiatement interrompu. Une fois l'événement résorbé, la décision de reprendre le traitement avec ICLUSIG devrait se faire suite à une évaluation des avantages et des risques.

L'hypertension peut accroître le risque de thrombose artérielle et d'occlusion. L'hypertension doit être traitée pour normaliser la tension artérielle. Le traitement avec ICLUSIG doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée (consulter CONTRE-INDICATIONS).

*Pancréatite et hausse des taux de lipase/amylase*

Les ajustements recommandés pour les effets indésirables pancréatiques sont résumés au Tableau 7. Si les hausses des taux de lipase sont accompagnées de symptômes abdominaux, ICLUSIG doit être interrompu et des tests diagnostiques appropriés doivent être envisagés afin d'exclure la pancréatite (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Tableau 7 : Ajustements posologiques en cas de pancréatite et de hausse des taux de lipase/amylase**

| | |
|---|---|
| Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase | Continuer la prise d'ICLUSIG à la même dose. |
| Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSNFLA*) uniquement | Survenue avec 45 mg :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ 1 (< 1,5 x LSN)<br>Récurrence avec 30 mg :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤grade 1 (< 1,5 x LSN)<br>Récurrence avec 15 mg :<br>• Arrêter ICLUSIG |
| Pancréatite de grade 3 | Survenue avec 45 mg :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤grade 2<br>Récurrence avec 30 mg :<br>• Suspendre la prise d'ICLUSIG et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ 2<br>Récurrence avec 15 mg :<br>• Arrêter ICLUSIG |
| Pancréatite de grade 4 | Arrêter ICLUSIG |
| *LSNFLA = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses | |

Pour les patients pour qui les effets indésirables sont résolus, on doit envisager une augmentation de la dose, si cela est cliniquement justifié.

*Insuffisance hépatique*

La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'une insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée d'ICLUSIG est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B et C) (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Insuffisance rénale*

L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

**Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. Dans ce cas, celui-ci doit prendre la dose habituelle à l'heure fixée.

**Administration**

Les comprimés d'ICLUSIG doivent être avalés en entier. Les patients ne doivent pas écraser ou faire dissoudre les comprimés. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

**SURDOSAGE**

Des cas isolés de surdosage accidentel par ICLUSIG ont été rapportés durant des études cliniques. Des doses uniques de 165 mg et une dose estimée de 540 mg chez deux patients n'ont provoqué aucun effet indésirable cliniquement significatif. Des doses multiples de 90 mg par jour pendant 12 jours chez un patient ont causé une pneumonie, une réponse inflammatoire systémique, une fibrillation auriculaire et un épanchement péricardique modéré asymptomatique. Le traitement a été interrompu, les effets indésirables se sont dissipés et ICLUSIG a été re-administré à la dose de 45 mg une fois par jour. Des doses multiples de 60 mg par jour, administrées en raison d'un manque d'efficacité, auprès d'un patient souffrant de LLA Ph+ ont entraîné une hospitalisation pour épanchements pleuraux et péricardiques après 6 jours de traitement. Le patient a été traité avec des diurétiques et l'effet s'est atténué. La prise d'ICLUSIG n'a pas été interrompue.

En cas de surdosage avec ICLUSIG, le patient doit être mis sous observation et doit recevoir un traitement de soutien approprié.

*Pour la gestion d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de votre région.*

## ACC MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## Mode d'action

Le ponatinib est un inhibiteur de la kinase. Le ponatinib est un pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL et il possède des éléments structurels, notamment une triple liaison carbone-carbone, qui lui confèrent une forte affinité de liaison à la fois à la protéine BCR-ABL native et aux formes mutantes de l'ABL-kinase. Le ponatinib inhibe l'activité de la tyrosine-kinase du gène ABL et du mutant ABL T315I aux concentrations inhibitrices $CI_{50}$ de 0,4 et 2,0 nM, respectivement. Le ponatinib inhibe l'activité *in vitro* de kinases additionnelles aux concentrations $CI_{50}$ entre 0,1 et 20, y compris les membres des familles de récepteurs VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH et des familles de kinases SRC et KIT, RET, TIE2, et FLT3.

## Pharmacodynamique

Sur des modèles cellulaires, le ponatinib a pu surmonter la résistance à l'imatinib, au dasatinib et au nilotinib médiée par les mutations du domaine kinase de la BCR-ABL. Dans les études de mutagenèse précliniques, il a été déterminé que 40 nM est la concentration de ponatinib qui suffit à inhiber de > 50 % la viabilité des cellules exprimant toutes les BCR-ABL mutantes testées (y compris T315I). Dans un modèle cellulaire accéléré de mutagenèse, aucune mutation de la BCR-ABL susceptible de conférer une résistance à 40 nM de ponatinib n'a été détectée.

Le ponatinib a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant une BCR-ABL native ou à mutation T315I.

La relation entre l'intensité et l'innocuité de la dose a indiqué qu'il existe une augmentation importante des effets indésirables de grade 3 ou supérieur (thrombose artérielle, insuffisance cardiaque, hypertension, thrombocytopénie, pancréatite, neutropénie, éruption cutanée, hausse de l'ALT, hausse de l'AST, hausse de la lipase, myélosuppression) dans l'intervalle de doses allant de 15 à 45 mg à raison d'une fois par jour.

Dans l'étude de phase 1, aux doses de 30 mg ou plus, les concentrations plasmatiques résiduelles de ponatinib à l'état d'équilibre étaient classiquement supérieures à 21 ng/ml (40 nM). Aux doses orales quotidiennes de 15 mg ou plus, 32 des 34 patients (94 %) ont affiché une réduction ≥ 50 % de l'activité de phosphorylation CRKL, un biomarqueur de l'inhibition de la BCR-ABL, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique.

## Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel de prolongation de l'intervalle QT par ICLUSIG a été étudié chez 39 patients leucémiques qui ont reçu 30 mg, 45 mg ou 60 mg d'ICLUSIG par jour lors d'une étude non contrôlée, en ouvert. Les données d'ECG en série en trois exemplaires ont été recueillies à la visite de référence et à 2 h, 4 h et 6 h post-dose à l'état d'équilibre (jour 29). L'intervalle QTcF a montré une diminution par rapport aux niveaux de référence dans toutes les cohortes posologiques. À la dose thérapeutique de 45 mg, le changement moyen maximal observé dans le QTcF par rapport aux niveaux de référence était de -7,5 ms à 6 h.

Aucun changement considérable n'a été détecté au niveau de l'intervalle QTc moyen durant l'étude, par rapport à la valeur initiale (soit > 20 ms). Toutefois, une augmentation de l'intervalle QTc moyen < 10 ms ne peut pas être exclue en raison des limites de la conception de l'étude et de l'absence d'une étude approfondie sur l'intervalle QT.

**Performance ventriculaire**

L'effet d'ICLUSIG sur la FEVG a été évalué par échocardiographie auprès de 24 patients atteints de leucémie ayant reçu 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour dans l'étude de phase 1, non contrôlée, en ouvert. Le changement moyen par rapport aux niveaux de référence et aux niveaux minimums de référence de la FEVG était de -9,9 % (90 % IC -13,0, -6,8). L'éjection minimum post-référence était < 50 % chez 5 (20,8 %) des sujets et < 40 % chez 2 (8,3 %) des sujets. La réduction de référence jusqu'à la fraction d'éjection minimum post-référence était ≥ 10 % chez 10 (41,7 %) des sujets, y compris 3 (12,5 %) des sujets affichant une réduction depuis la référence ≥ 20 %.

**Pharmacocinétique**

**Absorption :** Les concentrations maximales du ponatinib sont observées approximativement 6 heures après une administration par voie orale. À l'intérieur de l'intervalle des doses cliniquement pertinentes évaluées chez les patients (i.e. 15 mg à 60 mg), le ponatinib a provoqué des augmentations de la $C_{max}$ et de l'ASC proportionnelles à la dose administrée.

Les moyennes géométriques (CV%) de la $C_{max}$ et des expositions ASC (0-τ) atteintes avec 45 mg de ponatinib par jour étaient à l'équilibre respectivement de 73 ng/ml (61 %) et de 1253 ng•h/ml (58 %). La biodisponibilité absolue du ponatinib est inconnue.

Après un repas riche en matières grasses ou un repas pauvre en matières grasses chez 22 volontaires sains, les expositions plasmatiques au ponatinib ($C_{max}$ et ASC) n'étaient pas différentes de celles obtenues à jeun. On peut prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

**Distribution :** *In vitro*, la liaison du ponatinib aux protéines plasmatiques est très importante (> 99 %). Le rapport sang/plasma du ponatinib est de 0,96. À la dose quotidienne de 45 mg, la moyenne géométrique (CV %) du volume apparent de distribution à l'équilibre est de 1101 l (94 %), ce qui suggère que le ponatinib est largement distribué dans l'espace extravasculaire. Les études *in vitro* ont suggéré que le ponatinib n'est pas un substrat, ou qu'il est un faible substrat pour la glycoprotéine (P-gp) et pour la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Le ponatinib n'est pas un substrat pour les polypeptides transporteurs d'anions organiques humains OATP1B1, OATP1B3 et le transporteur de cations organiques OCT-1.

**Biotransformation :** Le ponatinib est métabolisé par des estérases et/ou amidases en un acide carboxylique inactif, et par le CYP3A4 en un métabolite N-desméthyle qui est 4 fois moins actif que le ponatinib. L'acide carboxylique et le métabolite N-desméthyle représentent respectivement 58 % et 2 % des taux de ponatinib en circulation.

**Élimination :** Après des doses uniques ou répétées de 45 mg d'ICLUSIG, la demi-vie d'élimination terminale du ponatinib est de 22 heures. À la posologie d'un comprimé par jour, les expositions plasmatiques du ponatinib sont environ 1,5 fois plus importantes entre la première dose et l'état d'équilibre. Le ponatinib est principalement éliminé par voie fécale. Après une seule dose orale de ponatinib marqué au [$_{14}$C], approximativement 87 % de la dose radioactive est retrouvée dans les selles et environ 5 % dans les urines. Le ponatinib sous forme inchangée représente respectivement 24 % et < 1 % de la dose administrée dans les selles et les urines, le reste de la dose étant composé des métabolites.

**Linéarité/Non-linéarité**

Une analyse de pharmacocinétique menée sur les données concentrations plasmatiques-délais auprès de 81 patients durant l'étude de phase 1 (AP24534-07-101) a démontré que la hausse des concentrations de ponatinib était approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose sur la gamme posologique de 15 mg à 60 mg.

**Populations et conditions particulières**

Aucune étude particulière n'a été menée dans le but d'évaluer les effets du sexe, de l'âge, de la race et du poids corporel sur la pharmacocinétique du ponatinib. Pour les patients atteints de LMC-PC et âgés de 65 ans et plus, une tendance d'efficacité réduite a été notée.

**Insuffisance hépatique :** La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'insuffisance hépatique. Une dose unique de 30 mg de ponatinib a été administrée à des sujets présentant une insuffisance hépatique normale (n=8) légère [Child-Pugh A (n=6)], modérée [Child-Pugh B (n=6)] et grave [Child-Pugh C (n=4)]. Par rapport aux volontaires sains ayant une fonction hépatique normale, aucune différence majeure dans la pharmacocinétique du ponatinib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Il y avait une incidence accrue d'effets indésirables chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose de départ recommandée est de 30 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, B ou C) (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

**Insuffisance rénale :** L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. ICLUSIG n'a pas fait l'objet d'études auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lors de l'administration d'ICLUSIG à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale.

**Pharmacogénomique :** Les patients ayant des problèmes héréditaires rares, tels qu'une intolérance au galactose, une carence en lactase Lapp ou une malabsorption glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et CONTRE-INDICATIONS).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés d'ICLUSIG doivent être entreposés à la température ambiante (15 à 30 °C).

Entreposer dans l'emballage d'origine.

ICLUSIG doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune exigence particulière.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ICLUSIG (comme chlorhydrate de ponatinib, comprimé de 15 mg)
Chaque comprimé pour administration par voie orale contient 15 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib). Le comprimé de 15 mg est un comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 6 mm environ et portant l'inscription gravée « A5 » sur une face. Les comprimés d'ICLUSIG 15 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon à vis, contenant 60 ou 180 comprimés.

ICLUSIG (comme chlorhydrate de ponatinib, comprimé de 45 mg)
Chaque comprimé pour administration par voie orale contient 45 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib). Le comprimé de 45 mg est un comprimé pelliculé blanc, biconvexe et rond, d'un diamètre de 9 mm environ et portant l'inscription gravée « AP4 » sur une face. Les comprimés d'ICLUSIG 45 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 ou 90 comprimés.

Ingrédients non médicinaux
Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé : talc, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171)

Présentation des formes posologiques
Les comprimés d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib) 15 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60 ou 180 comprimés.

Les comprimés d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib) 45 mg sont vendus dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 ou 90 comprimés.

# PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ICLUSIG est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique ou de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et pour qui un autre traitement avec inhibiteur de la tyrosine-kinase (ITK) ne convient pas, y compris les cas de LMC ou de LLA Ph+ avec présence de la mutation T315I ou les cas associés à une résistance ou une intolérance à l'TK.

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Aucune étude n'a démontré un meilleur taux de survie ou une atténuation des symptômes avec ICLUSIG. Lors de l'étude pivot, la majorité des réponses hématologiques se sont produites durant le premier mois. Envisager l'arrêt d'ICLUSIG si aucune réponse hématologique ne s'est produite après trois mois (90 jours).

**ICLUSIG bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation.**

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

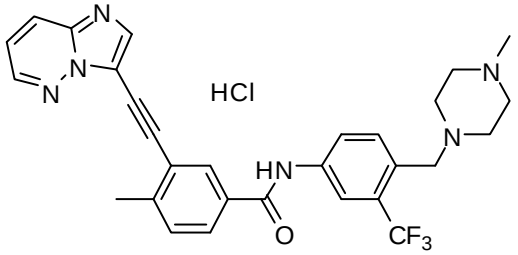
### Substance pharmaceutique

Nom propre : ponatinib HCl

Nom chimique : 3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yléthynyl)-4-méthyl-N-{4-[(4-méthylpiperazin-1-yl)méthyle]-3-(trifluorométhyle)phényle}chlorhydrate benzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire $C_{29}H_{28}ClF_3N_6O$ 569,02 g/mol (sel)
$C_{29}H_{27}F_3N_6O$ 532,56 g/mol (base libre)

Formule développée :




Propriétés physicochimiques : Ponatinib HCl est une poudre de couleur blanc cassé à jaune avec un pKa de 2,77 et 7,8. La solubilité du ponatinib dans un tampon au pH 1,7, 2,7 et 7,5 est de 7790 µg/ml, 3,44 µg/ml et 0,16 µg/ml, respectivement, indiquant une diminution de la solubilité avec l'augmentation du pH.

## ACC ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité d'ICLUSIG (sous forme de chlorhydrate de ponatinib), chez les patients présentant une LMC et LLA Ph+ et résistants ou intolérants au traitement ITK préalable, ont été évaluées chez 444 patients lors d'une étude à un groupe, en mode ouvert, internationale, multicentrique de phase 2 AP24534-10-201 (PACE). On a administré à tous les patients une dose de départ de 45 mg d'ICLUSIG une fois par jour avec la possibilité d'ajustement posologique, de réduction de la dose et/ou d'interruption du traitement. Les patients étaient répartis en six cohortes, selon la phase de la maladie (LMC-PC, LMC-PA ou LMC-PB/LLA Ph+), la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib et la présence de la mutation T315I. Dans le cas de la LMC-PC, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique complète (dans les 3 mois), d'une réponse cytogénétique mineure (dans les 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (dans les 12 mois) lors du traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

Les patients atteints de LMC-PC en perte de réponse, ou ayant développé une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse cytogénétique complète, ou dont la maladie a progressé vers une LMC-PA ou une LMC-PB, à tout moment durant le traitement par le dasatinib ou le nilotinib, ont aussi été considérés comme résistants. Dans le cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, la résistance était définie comme la non-obtention d'une réponse hématologique majeure (LMC-PA dans les 3 mois, LMC-PB/LLA Ph+ dans le mois), la perte d'une réponse hématologique majeure (quel qu'en soit le moment) ou le développement d'une mutation du domaine kinase en l'absence d'une réponse hématologique majeure lors du traitement par le dasatinib ou le nilotinib.

L'intolérance était définie comme l'interruption de la prise du dasatinib ou du nilotinib en raison de toxicités, malgré une prise en charge optimale, et ce, en l'absence d'une réponse cytogénétique complète (CCyR) pour les patients souffrant de LMC-PC, ou d'une réponse hématologique majeure pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou de LLA Ph+.

Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, dans le cas de LMC-PC, était la réponse cytogénétique majeure (MCyR), soit le total des réponses cytogénétiques complètes (CCyR) et partielles (PCyR). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient, dans le cas de la LMC-PC, la CHR et la MMR.

Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la MaHR, définie par une CHR ou par l'absence de signes de leucémie (NEL). Dans les cas de la LMC-PA et de la LMC-PB/LLA Ph+, les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient la MCyR et la MMR.

Pour tous les patients, les critères secondaires additionnels d'évaluation de l'efficacité incluaient : la MCyR confirmée, le délai d'obtention d'une réponse, la durée de la réponse, la survie sans progression de la maladie et la survie globale.

L'étude PACE de phase 2 avait inclus 449 patients, parmi lesquels 444 avaient satisfait aux critères requis pour l'analyse (les patients non assignés comprenaient 5 patients de la population évaluée sur le plan de l'innocuité [3 LMC-PC et 2 LMC-PA] avec des antécédents de traitement avec imatinib et une mutation T315I, mais aucune mutation indétectable au laboratoire

centralisé) : 267 patients atteints de LMC-PC (cohorte R/I : n = 203, cohorte T315I : n = 64), 83 patients atteints de LMC-PA (cohorte R/I : n = 65, cohorte T315I : n = 18), 62 patients atteints de LMC-PB (cohorte R/I : n = 38, cohorte T315I : n =24), et 32 patients atteints de LLA Ph+ (cohorte R/I : n = 10, cohorte T315I : n = 22). Une MCyR antérieure au minimum (MCyR, MMR ou CMR) au dasatinib ou au nilotinib n'a été obtenue que chez 26 % des patients atteints de LMC-PC et une MaHR antérieure au minimum (MaHR, MCyR, MMR ou CMR) n'a été obtenue que chez 21 % et 24 % des patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LLA Ph+, respectivement. Au moment de l'analyse, les patients participant activement avaient un suivi médian de 27,9 mois (intervalle : 0,07 mois à 39,5 mois). Les caractéristiques démographiques initiales sont décrites dans le Tableau 8 ci-dessous.

**Tableau 8 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie pour l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| Caractéristiques des patients à l'inclusion | Population totale pour la tolérance n=449 |
|---|---|
| **Âge** | |
| Médian, années (intervalle) | 59 (18 à 94) |
| **Sexe, n (%)** | |
| Homme | 238 (53 %) |
| **Race, n (%)** | |
| Asiatique | 59 (13 %) |
| Noir/Afro-Américain | 25 (6 %) |
| Blanc | 352 (78 %) |
| Autre | 13 (3 %) |
| **Indice fonctionnel ECOG, n (%)** | |
| Score ECOG = 0 ou 1 | 414 (92 %) |
| **Antécédents pathologiques** | |
| Délai médian écoulé entre le diagnostic et l'administration de la première dose, en années (intervalle) | 6,09 (0,33 à 28,47) |
| Résistance à une thérapie[a] par ITK antérieure*, n (%) | 374 (88 %) |
| Thérapie antérieure par ITK – nombre de schémas thérapeutiques, n (%) | |
| 1 | 32 (7 %) |
| 2 | 155 (35 %) |
| ≥3 | 262 (58 %) |
| Mutation de BCR-ABL détectée à l'inclusion[b], n (%) | |
| Aucune | 198 (44 %) |
| 1 | 192 (43 %) |
| ≥2 | 54 (12 %) |

[a] Des 427 patients ayant rapporté avoir déjà été traités par un ITK avec dasatinib ou nilotinib.

[b] Parmi les patients avec une ou plusieurs mutations de BCR-ABL du domaine kinase détectées à l'inclusion, 37 mutations uniques ont été détectées.

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

Dans l'ensemble, 55 % des patients avaient exprimé une ou plusieurs mutations du domaine kinase de la BCR-ABL à l'inclusion, les plus fréquentes étant : T315I (29 %), F317L (8 %), E255K (4 %) et E359V (4 %). Chez 67 % des patients atteints de LMC-PC de la cohorte R/I, aucune mutation n'avait été détectée lors de l'inclusion. Au moment de l'analyse, la durée médiane du traitement par ICLUSIG était respectivement de 866 jours chez les patients atteints de LMC-PC, 590 jours chez ceux atteints LMC-PA, 89 jours chez ceux atteints de LMC-PB/ et 81 jours chez ceux atteints de LLA Ph+. Les résultats d'efficacité sont résumés dans les Tableaux 9 et 10.

**Tableau 9 : Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PC de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| | Global (n=267)[a] | Résistant ou intolérant | |
|---|---|---|---|
| | | R/I cohorte (n=203) | T315I cohorte (n=64) |
| **Réponse cytogénétique** | | | |
| Majeure (MCyR)[b]<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 56 %<br>(149/267)<br>(50 à 62) | 51 %<br>(104/203)<br>(44 à 58) | 70 %<br>(45/64)<br>(58 à 81) |
| Complète (CCyR)<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 46 %<br>(124/267)<br>(40 à 53) | 41 %<br>(82/203)<br>(34 à 48) | 66 %<br>(42/64)<br>(53 à 77) |
| **Réponse moléculaire majeure (RMM)[c]**<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 38 %<br>(102/267)<br>(32 à 44) | 32 %<br>(65/203)<br>(26 à 39) | 58 %<br>(37/64)<br>(45 à 70) |

Les taux de MCyR ne sont pas confirmés (définis comme réponse non nécessairement confirmée à l'évaluation subséquente).

[a] Inclut 3 patients atteints de LMC-PC qui n'étaient pas assignés à une cohorte. Ces patients avaient des antécédents de mutation T315I non confirmés par dépistage des mutations au début de l'étude et n'avaient reçu aucun traitement antérieur avec le dasatinib ou le nilotinib.

[b] Le principal critère d'évaluation pour les cohortes de LMC-PC était la MCyR (non confirmée) à 12 mois, qui associe les réponses cytogénétiques à la fois complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partielles (1 à 35 % de cellules Ph+).

[c] Le critère d'évaluation secondaire pour les cohortes de LMC-PC était une MMR mesurée dans le sang périphérique. Défini comme un rapport ≤ 0,1% des transcrits BCR-ABL/ABL sur l'échelle internationale (IS) (soit ≤ 0,1 % BCR-ABL$^{IS}$; les patients doivent avoir le transcrit b2a2/b3a2 [p210]), dans le sang périphérique, mesuré par PCR quantitative inverse (qRT PCR).

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

94 % (intervalle 90 % à 96 %) des patients souffrant de LMC-PC ont atteint un CHR. Le délai médian estimé pour le CHR était de 14 jours.

Parmi les patients atteints de LMC-PC ayant déjà été traités avec un, deux ou trois ITK, 81 % (13/16), 61 % (65/105) et 46 % (66/143) ont obtenu une MCyR pendant leur traitement par ICLUSIG, respectivement.

Parmi les patients atteints de LMC-PC chez qui aucune mutation n'avait été détectée à l'inclusion, 46 % (63/136) ont obtenu une MCyR.

Chez les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une MCyR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 84 jours (intervalle : 49 à 334 jours) et chez ceux ayant obtenu une MMR, le délai médian d'obtention de la réponse était de 168 jours (intervalle : 55 à 965 jours). Au moment de la soumission du rapport d'étude actualisé, les durées médianes de MCyR et de MMR n'avaient pas encore été atteintes. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, 87 % (IC à 95 % : [78 % - 92 %]) des patients atteints de LMC-PC (durée médiane de traitement : 866 jours) qui ont

obtenu une MCyR et 66 % (IC à 95 % : [55 % à 75 %]) des patients atteints de LMC-PC ayant obtenu une MMR devraient maintenir cette réponse à 24 mois.

**Tableau 10 : Efficacité d'ICLUSIG chez les patients résistants ou intolérants atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LLA Ph+ de l'étude de phase 2 AP24534-10-201 (PACE, n=449, analyse sur 2 ans)**

| | LMC-PA | | LMC-PB | | LLA Ph+ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **R/I Cohorte (n=65)** | **T315I Cohorte (n=18[a])** | **R/I Cohorte (n=38)** | **T315I Cohorte (n=24)** | **R/I Cohorte (n=10)** | **T315I Cohorte (n=22)** |
| **Taux de réponse hématologique** | | | | | | |
| Majeure (MaHR)[b]<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 57 %<br>(37/65)<br>(44 à 69) | 56 %<br>(10/18)<br>(31 à 79) | 32 %<br>(12/38)<br>(18 à 49) | 29 %<br>(7/24)<br>(13 à 51) | 50 %<br>(5/10)<br>(19 à 81) | 36 %<br>(8/22)<br>(17 à 59) |
| Complète (CHR)[c]<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 48 %<br>(31/65)<br>(35 à 61) | 56 %<br>(10/18)<br>(31 à 79) | 24 %<br>(9/38)<br>(11 à 40) | 17 %<br>(4/24)<br>(5 à 37) | 40 %<br>(4/10)<br>(12 à 74) | 32 %<br>(7/22)<br>(14 à 55) |
| **Réponse cytogénétique majeure (MCyR)[d]**<br>%<br>n/N<br>IC à 95 % (%) | 34 %<br>(22/65)<br>(23 à 47) | 56 %<br>(10/18)<br>(31 à 79) | 18 %<br>(7/38)<br>(8 à 34) | 29 %<br>(7/24)<br>(13 à 51) | 60 %<br>(6/10)<br>(26 à 88) | 41 %<br>(9/22)<br>(21 à 64) |

[a] Inclut 2 patients atteints de LMC-PA qui n'étaient pas assignés à une cohorte. Ces patients avaient des antécédents de mutation T315I non confirmés par dépistage des mutations au début de l'étude et n'avaient reçu aucun traitement antérieur avec le dasatinib ou le nilotinib.

[b] Le principal critère d'évaluation pour les cohortes LMC-PA et LMC-PB/LLA Ph+ était la MaHR, qui associe les réponses hématologiques complètes, sans signe de leucémie.

[c] CHR (confirmé) : GB ≤ LSN fournie par le laboratoire d'analyses, PNN ≥ 1000/mm$^3$, nombre de plaquettes sanguines ≥ 100 000/mm$^3$, absence de cellules blastiques ou de promyélocytes dans le sang périphérique, cellules blastiques dans la mœlle osseuse ≤ 5 %, présence < 5 % de myélocytes plus métamyélocytes dans le sang périphérique, basophiles < 5 % dans le sang périphérique, aucune atteinte extramédullaire (y compris absence d'hépatomégalie ou de splénomégalie).

[d] La MCyR associe les réponses cytogénétiques à la fois complètes (aucune cellule Ph+ détectable) et partielles (1 à 35 % de cellules Ph+).

Source : Étude AP24534-10-201 CSR, date d'extraction des données : 6 janvier 2014

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LLA Ph+ était de 21 jours (intervalle : 12 à 176 jours) et 26 jours (intervalle : 11 à 168 jours), respectivement.

Le délai médian d'obtention de la MaHR chez les patients atteints de LMC-PA, de LMC-PB et de LLA Ph+ était de 392 jours (intervalle : 35 à 1073 jours) et de 126 jours (intervalle : 54 à 593 jours), respectivement. Chez les patients présentant une LMC-PA, la possibilité que se poursuive la MaHR était estimée à 51 % (95 % IC : [36 % à 64 %]) et 29 % (95 % IC : [16 % à 43 %]) à 52 semaines et à 104 semaines, respectivement.

Chez les patients présentant une LMC-PB/LLA Ph+, la possibilité que se poursuive la MaHR était estimée à 26 % (95 % IC : [12 % à 42 %]) et 13 % (95 % IC : [4 % à 27 %]) à 52 semaines et à 104 semaines, respectivement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamique chez les animaux

Des tests cellulaires ont démontré que le ponatinib inhibe la BCR-ABL ($CI_{50}$ de 0,5 à 0,8 nM) avec une force d'environ 500 fois supérieure à celle de l'imatinib, 25 fois supérieure à celle du nilotinib et de façon comparable au dasatinib.

Le ponatinib a aussi inhibé des mutations 14/14 de la BCR-ABL connues pour conférer une résistance à d'autres inhibiteurs approuvés de la BCR-ABL. En plus de la T315I (8-11 nM $IC_{50}$), ceux-ci incluent Y253H, E255K, E255V, T315A, F317L, F317V et F359V. Dans une étude accélérée de mutagenèse ayant identifié avec succès des mutations qui confèrent une résistance clinique au imatinib, au dasatinib et au nilotinib, aucune mutation dans la BCR-ABL n'a été détectée qui pourrait conférer une résistance à 40 nM (21 ng/mL) de ponatinib. Sur les modèles *in vivo*, le ponatinib administré par voie orale a entraîné une réduction de la tumeur et prolongé la survie de souris porteuses de tumeurs exprimant une BCR-ABL native ou BCR-ABL à mutation T315I.

### Pharmacocinétique chez les animaux

Une série d'études *in vitro* et *in vivo* sur les souris, les rats et les singes a été effectuée afin de déterminer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du ponatinib.

Le ponatinib a été facilement absorbé après une administration par voie orale avec un $T_{max}$ de 4 à 6,5 heures chez les rats et les singes. La biodisponibilité orale chez les rats et les singes était de 54 % et de 21 %, respectivement. La demi-vie terminale du ponatinib dans les échantillons plasmatiques après une dose par i.v. était de 9,7 et 5,3 heures chez les rats et les singes, respectivement. Après une dose orale de [$^{14}$C]ponatinib, de la radioactivité était principalement excrétée dans les excréments des rats, des singes et des humains. Approximativement 10 % ou moins de la dose radioactive était excrétée dans l'urine; l'élimination urinaire était une voie négligeable chez les rats, les singes et les humains. Le ponatinib était principalement éliminé par le métabolisme chez les rats, les singes et les humains.

[$^{14}$C]Ponatinib était rapidement et largement distribué dans tout l'organisme après une administration orale chez le rat. Le ponatinib était extrêmement lié aux protéines du plasma (> 99 %) chez les souris, les rats, les singes et les humains. Le ponatinib n'a pas montré de spécificité de liaison aux érythrocytes et la distribution d'équilibre du ponatinib dans le sang total et le plasma ne dépendait pas de la concentration. Le ponatinib n'est pas un substrat, ou est un faible substrat pour la glycoprotéine (P-gp) et pour la BCRP. Le ponatinib n'est pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1. Le ponatinib n'est pas un inhibiteur de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3 et OCT2. Le ponatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et de la BSEP aux concentrations $CI_{50}$ (µM) de 0,491, 0,013 et 31,5, respectivement.

Le ponatinib est un inhibiteur réversible des enzymes CYP450 *in vitro* aux concentrations $CI_{50}$ de l'ordre de 5,2 à 13,6 µM. Le ponatinib n'est pas susceptible d'inhiber le métabolisme CYP transformé de médicaments concomitants *in vivo* à des concentrations plasmiques ≤ 0,260 µM (Bjornsson et coll., 2003). Comme les moyennes géométriques des concentrations plasmatiques maximales de ponatinib à la dose clinique recommandée de 45 mg étaient de 0,145 µM, le risque que le ponatinib inhibe le métabolisme d'autres médicaments est faible. Le ponatinib n'est pas un inhibiteur métabolique ou dépendant du temps. Le principal métabolite plasmatique humain, l'AP24600, était un très faible inhibiteur des CYP (CI50>100µM).

*In vivo*, le ponatinib est hydrolysé par des estérases ou amidases non spécifiques. Le métabolite d'hydrolyse de l'amide AP24600 était le principal métabolite dans le plasma chez le rat et l'humain, mais le plasma des singes n'en contenait que des traces. Dans le plasma des rats, des singes et des humains, l'AP24600 était à 50,2 %, < 1 % et à 14,9 % des taux de ponatinib. Chez les rats, le métabolisme du ponatinib est dominé par la formation du métabolite N-desméthyle AP24567qui est excrété dans les selles et de l'AP24600 (et ses métabolites en aval) qui est excrété dans l'urine. Chez les singes, l'excrétion hépatique était importante. Dans les selles des singes, une radioactivité liée au médicament était présente principalement comme composé parental ou comme ponatinib N-desméthyle, ponatinib hydroxylé, lactame double de la fraction de pipérazine et ponatinib N-oxyde.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à dose unique

Chez les souris, des doses uniques de 50 et de 150 mg/kg de ponatib étaient asymptomatiques. À 450 mg/kg, on a signalé un poil rugueux, une diminution du gain pondéral réversible ainsi qu'une réduction de la consommation alimentaire. La concentration maximale sans effet nocif observé (CSENO) pour le ponatinib était de 150 mg/kg lors d'une administration unique par voie orale chez les souris.

Les rats à qui l'on avait administré des doses uniques par voie orale de 10 mg/kg de ponatinib étaient asymptomatiques, à l'exception de fourrure dégarnie chez un animal/sexe. Des baisses passagères en ce qui a trait aux réticulocytes, à l'albumine et au rapport A:G. À des doses de 30 et 100 mg/kg, l'examen histopathologique a révélé que la morbidité et la mortalité chez plusieurs de ces animaux semblaient être associées à l'immunosuppression liée au ponatinib (en raison de la déplétion lymphoïde). La septicémie bactérienne était une séquelle de l'immunosuppression, et il y avait de nombreuses altérations des tissus systémiques qui semblaient consécutives à la septicémie/à l'hypoperfusion/au choc. De plus, une nécrose monocellulaire associée aux fonctions exocrines du pancréas et aux cellules épithéliales intestinales de la crypte a été observée à une dose de 100 mg/kg. Des signes cliniques ont également été signalés dans les groupes recevant les doses de 30 et de 100 mg/kg. La concentration maximale sans effet nocif observé (CSENO) pour le ponatinib était de 10 mg/kg lors d'une administration unique par voie orale chez les rats.

Les doses de 5, 15 et 45 mg/kg administrées aux singes Cynomolgus ont été bien tolérées, et la seule observation clinique d'importance était des cas de peau sèche et squameuse et d'érythème léger à modéré aux doses de 15 et de 45 mg/kg. Un léger amaigrissement réversible et une consommation alimentaire réduite ont été observés aux doses de 15 et 45 mg/kg pendant la première semaine post-dose.

Aucun changement lié au ponatinib n'a été noté en ce qui a trait aux paramètres d'hématologie, de chimie clinique, de coagulation ou d'analyse d'urine. Des souffles cardiaques systoliques ont été notés individuellement chez les animaux traités avec 5 et 45 mg/kg. Des souffles cardiaques ont également été notés chez certains animaux à la fin d'une étude de toxicité par administration de ponatinib répétée de 28 jours sur les singes Cynomolgus, et il a été démontré que ces souffles étaient réversibles. Lors des deux études, aucune corrélation macroscopique ou microscopique n'a été notée.

**Toxicité à doses répétées**

Des études pivot de toxicité à doses répétées ont été menées chez les rats et les singes Cynomolgus. Au cours de l'étude de 28 jours chez les rats, on a administré aux animaux des doses de 0, 1,5, 3 et 6 mg/kg de ponatinib, et au cours de l'étude de 6 mois on leur a administré des doses de 0, 0,25, 0,75 et 2 mg/kg. On a observé de légères hausses des taux d'enzymes hépatiques à des niveaux d'exposition pertinents du point de vue clinique ou à des niveaux d'exposition plus faibles. Cependant, aucune corrélation histologique n'a été observée après examen microscopique sur des échantillons de foie. On a observé une peau sèche et squameuse chez les rats après l'administration de doses répétées.

Chez les singes, les doses de ponatinib administrées étaient les suivantes : 0, 1, 2,5 et 5 mg/kg, lors de l'étude de 28 jours, et de 0, 0,25, 0,75 et 2 mg/kg lors de l'étude de 6 mois. Lors de l'étude de 28 jours chez les signes, on a identifié le pancréas comme un organe cible pour la toxicité. Des changements cutanés sous la forme de croûtes, d'hyperkératose ou d'érythème ont été observés durant les études de toxicité réalisées chez le singe Cynomolgus. Les souffles cardiaques observés lors de l'étude de toxicité à dose unique chez les singes ont également été observés lors des études à doses répétées.

De plus, les effets indésirables non observés lors des études cliniques, mais observés chez les animaux à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition clinique et avec une pertinence potentielle pour l'utilisation clinique, sont décrits ci-dessous. On a observé une déplétion des organes lymphoïdes lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rats et les singes Cynomolgus. Les effets se sont avérés réversibles après l'arrêt du traitement. On a noté des changements hyperplasiques/hypoplasiques des chondrocytes au niveau de la physe lors d'études de toxicité à doses répétées chez les rats. Chez les rats, des changements inflammatoires accompagnés de hausses des taux de neutrophiles, de monocytes, d'éosinophiles et de fibrinogènes ont été notés dans les glandes préputiales et clitorales après une administration chronique.

Le ponatinib à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg a produit des augmentations d'excrétion d'urine et d'électrolytes et a causé une diminution de la vidange gastrique lors d'études d'innocuité pharmacologique chez les rats. Lors d'une étude de toxicité à doses répétées de quatre semaines chez les singes Cynomolgus, on a observé une atrophie folliculaire de la glande thyroïde principalement accompagnée d'une baisse des taux de T3 et une tendance vers une augmentation de la concentration de TSH. On a observé des signes microscopiques associés au ponatinib dans les ovaires (atrésie folliculaire accrue) et les testicules (dégénérescence minimale des cellules germinales) chez les animaux ayant été traités avec 5 mg/kg de ponatinib dans le cadre des études de toxicité à doses répétées chez le singe Cynomolgus.

**Génotoxicité**

Le ponatinib n'avait pas de pouvoir mutagène lors des tests d'Ames sur la mutation génétique bactérienne, n'était pas clastogène au test d'aberrations chromosomiques avec les lymphocytes humains et n'était pas clastogène lors de tests *in vivo* sur les micronoyaux de la souris avec des doses par voie orale allant jusqu'à 2000 mg/kg.

**Reprotoxicité**

Le ponatinib peut entraîner des effets néfastes sur la fécondité des mâles et des femelles. Aucune étude n'a été menée sur la fécondité et l'utilisation de ponatinib. Toutefois, les effets du ponatinib sur les organes de reproduction mâle et femelle observés durant les études de toxicologie comprenaient la dégénérescence au niveau de l'épithélium des testicules des rats et des singes, ainsi que l'atrésie folliculaire de l'ovaire du singe avec une atrophie endométriale associée. Les effets observés chez les rats se sont produits à des taux d'exposition correspondant approximativement à ceux de l'exposition systémique (AUC) chez les patients recevant la dose recommandée de 45 mg/jour, et chez les singes, les taux d'exposition étaient environ 4 fois plus élevés que ceux de l'exposition systémique (AUC) chez les patients.

On a administré le ponatinib par voie orale à des rates gravides à raison de 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour, du 7$^{e}$ au 17$^{e}$ jour de la gestation. À des doses entraînant une toxicité maternelle, on a observé une embryotoxicité sous forme de perte de fœtus après l'implantation, de réduction du poids corporel fœtal et de multiples altérations des tissus mous et squelettiques. On a également observé de multiples altérations des tissus mous et squelettiques à des doses n'entraînant pas une toxicité maternelle. On a considéré la DSENO maternelle comme étant de 1 mg/kg/jour et la DSENO développementale à 0,3 mg/kg/jour.

**Autres études de toxicité**

Durant une étude chez le rat, on a observé un œdème cornéen diffus avec infiltration de neutrophiles et des changements hyperplasiques dans l'épithélium cristallinien, ce qui suggère qu'une légère réaction phototoxique s'est produite chez les animaux ayant été traités avec 5 et 10 mg/kg de ponatinib.

Le ponatinib a inhibé l'agrégation des plaquettes humaines *in vitro* seulement à des concentrations 100 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques maximales $C_{max}$ chez les patients, à la dose thérapeutique recommandée. On n'a observé aucune inhibition de l'agrégation plaquettaire à des concentrations 10 fois plus élevées que les concentrations thérapeutiques maximales $C_{max}$.

Chez les jeunes rats, une administration par voie orale quotidienne de 3 mg/kg/jour de ponatinib commençant au jour 15 postpartum a occasionné une mortalité liée aux effets inflammatoires dans les 6 à 7 jours après le début du traitement. Des doses plus faibles (0,75 et 1,5 mg/kg/jour) ont causé des réductions indésirables du gain pondéral, mais aucun autre effet indésirable sur les paramètres de développement des jeunes rats (ouverture vaginale, séparation du prépuce ou mesures de la masse osseuse).

L’étude de cancérogénicité chez les rats est en cours et n’est pas terminée.

## RÉFÉRENCES


Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et coll. *European LeukemiaNet (ELN) recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. *Blood*. 8 août 2013;122(6):872-84. identificateur d'objet numérique :
10.1182/blood-2013-05-501569. Epub 2013 juin 26. Révision.

Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et coll. *Perspective. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: A pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA) perspective. Drug Metabolism and Disposition.* 2003 31:815-32.

Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, et coll. *Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. Blood*. 1er oct. 2006;108(7):2332-8.

Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et coll. *Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias.* New Engl J Med. 29 nov. 2012;367(22):2075-88.

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et coll. *A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias.* N Engl J Med. 7 nov. 2013;369(19):1783-96. identificateur d'objet numérique : 10.1056/NEJMoa1306494. Epub 1er nov. 2013

O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et coll. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Myelogenous Leukemia.* Version 1. 2015. *National Comprehensive Cancer Network, Inc.*

Sonnichsen D, Dorer DJ, Cortes J, et coll. *Analysis of the potential effect of ponatinib on the QTc interval in patients with refractory hematological malignancies.* Cancer Chemother Pharmacol. 23 avr. 2013

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS

ICLUSIG est utilisé pour traiter les adultes atteints des types suivants de leucémie et qui ne bénéficient plus d'un traitement par d'autres médicaments :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LLA Ph+)

L'autorisation de mise en marché avec conditions est basée sur le taux de réponse. Aucune étude n'indique un taux de survie accru ou une amélioration des symptômes. On a noté des améliorations chez la majorité des patients après un mois d'étude clinique. Consultez votre médecin si votre état n'a connu aucune amélioration après avoir pris ICLUSIG pendant 3 mois. Votre médecin pourrait vous conseiller d'arrêter le traitement avec ICLUSIG.

**ICLUSIG pour cette indication a été approuvé avec conditions. Santé Canada est en attente des résultats d'études permettant d'attester son avantage clinique. Communiquez avec vos fournisseurs de soins de santé pour plus de détails.**

**Qu'est-ce qu'un Avis de conformité conditionnel (ACC)?**
L'ACC est une autorisation de commercialisation accordée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique de Santé Canada sur les AC-C sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies ou d'affections graves, mortelles ou sévèrement débilitantes. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, selon l'évaluation des risques et des avantages correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages-risques était sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada autorise l'accès à ces produits à la condition que les promoteurs procèdent à d'autres études cliniques afin de vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

**PrICLUSIG$^{MD}$**
Comprimés de ponatinib
(sous forme de chlorhydrate de ponatinib)

Ce feuillet constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation conditionnelle de la vente au Canada d'ICLUSIG et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ICLUSIG. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute question relative au médicament.

## À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :
ICLUSIG est utilisé pour traiter les adultes atteints des types suivants de leucémie et qui ne bénéficient plus d'un traitement par d'autres médicaments :

- la leucémie myéloïde chronique (LMC)
- la leucémie aiguë lymphoblastique positive pour le chromosome Philadelphie (LLA Ph+)

Les effets de ce médicament :
ICLUSIG appartient à une classe de médicaments anticancéreux appelés inhibiteurs de la tyrosine-kinase. Chez les patients atteints de LMC et de LLA Ph+, l'organisme produit des globules blancs anormaux. ICLUSIG bloque un signal et interrompt ainsi la production de ces cellules anormales.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas ICLUSIG dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au ponatinib
- vous êtes allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament
- votre médecin croit que vous présentez des risques de maladie cardiaque
- votre pression artérielle est élevée et n'est pas contrôlée par un médicament
- vous êtes déshydraté ou si vous avez une attaque grave de vomissement, de diarrhée ou si vous transpirez beaucoup. Cela a encore plus de poids quand vous avez des taux sanguins élevés d'acide urique

L'ingrédient médicinal est :
Ponatinib (sous forme de chlorhydrate de ponatinib).

Les ingrédients non médicinaux sont :
Silice (colloïdale anhydre), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, glycolate d'amidon sodique, talc, dioxyde de titane.

La présentation :
Comprimés, 15 mg et 45 mg

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Seul un médecin peut prescrire ICLUSIG :
- s'il est certifié pour le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG
- s'il diagnostique et traite la leucémie
- s'il possède de l'expérience dans l'emploi des médicaments anticancéreux

Les effets secondaires graves avec ICLUSIG comprennent les suivants :
- Obstruction de vos artères ou veines pouvant occasionner des effets secondaires graves ou la mort
- Problèmes cardiaques pouvant occasionner la mort
- Saignement pouvant occasionner la mort
- Troubles hépatiques pouvant occasionner la mort
- Myélosuppression, une baisse de production des globules sanguins
- Pancréatite, inflammation du pancréas
-

**Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien AVANT de prendre ICLUSIG si vous avez :**
- une affection hépatique ou pancréatique ou une fonction rénale réduite
- des antécédents d'abus d'alcool
- eu précédemment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral
- eu précédemment ou vous envisagez avoir une intervention chirurgicale
- des antécédents de caillots sanguins dans vos vaisseaux sanguins ou des problèmes cardiaques y compris une insuffisance cardiaque ou des battements irréguliers du cœur
- des antécédents de pression artérielle élevée ou d'hypercholestérolémie
- vous souffrez d'intolérance au sucre du lait ou si vous souffrez d'une des maladies héréditaires suivantes :
  - Intolérance au galactose
  - Déficience en lactase Lapp
  - Malabsorption du glucose-galactose

  parce que le lactose est un ingrédient non médicinal d'ICLUSIG

Votre médecin pourrait vouloir prendre des mesures supplémentaires.

- Des troubles oculaires peuvent se produire pendant la prise d'ICLUSIG. Veuillez informer votre médecin sans attendre si pendant le traitement vous ressentez un ou l'autre des troubles visuels suivants : vision floue, sécheresse oculaire, douleur oculaire.

**Conduite d'un véhicule et opération de machinerie**
Attendez de savoir comment vous réagissez à ICLUSIG avant d'effectuer une tâche qui peut demander de la vigilance. Vous pouvez présenter une vision trouble, des étourdissements, de la fatigue, une sensation d'avoir la tête légère ou un évanouissement.

**Grossesse et allaitement**
Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament dans les cas ci-dessous :
- si vous êtes enceinte ou vous pensez être enceinte
- si vous allaitez, arrêtez l'allaitement pendant le traitement avec ICLUSIG. On ignore si ICLUSIG est excrété dans le lait maternel.
- planifier concevoir un bébé

**Capacité à concevoir un enfant**
ICLUSIG peut diminuer les chances de devenir enceinte ou de concevoir un enfant. Cela n'a pas été testé sur les humains.

**Conseils en matière de contraception pour les hommes et les femmes qui prennent ce médicament**
- Les femmes doivent éviter de devenir enceintes. Utilisez une méthode de contraception efficace lors de la prise de ce médicament. On ignore si ce médicament affecte la façon dont fonctionnent les pilules contraceptives. Employez une méthode de contraception différente ou supplémentaire pendant la prise de ce médicament.
- Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant la prise de ce médicament.

N'utilisez ce médicament durant la grossesse que si votre médecin vous dit que cela est absolument nécessaire. Il existe des risques potentiels pour l'enfant à naître.

**Votre médecin procédera à :**
- des tests portant sur vos fonctions cardiaques, artérielles et veineuses
- un hémogramme complet
  - pendant les trois premiers mois de traitement : toutes les 2 semaines
  - après les trois premiers mois de traitement : une fois par mois ou selon les directives de votre médecin
- vérification des taux de protéines sériques connus sous le nom de lipase
  - pendant les deux premiers mois de traitement : toutes les 2 semaines
  - après les deux premiers mois de traitement : une fois par mois ou selon les directives de votre médecin
- tests sanguins pour vérifier l'état de votre fonction hépatique
  - selon les directives de votre médecin
- examen oculaire au début du traitement et pendant celui-ci

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments

prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les compléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les médicaments pouvant interagir avec ICLUSIG incluent :

- les pilules contraceptives pourraient ne pas fonctionner aussi bien pour prévenir la grossesse. On ignore si ICLUSIG influe sur le bon fonctionnement des contraceptifs. Une méthode de contraception alternative ou supplémentaire doit être utilisée.
- kétoconazole, itraconazole, voriconazole : médicaments pour traiter les infections fongiques.
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: médicaments pour traiter les infections au VIH.
- clarithromycine, télithromycine, troléandomycine : médicament pour traiter plusieurs types d'infections bactériennes.
- néfazodone : un médicament pour traiter la dépression.
- millepertuis : un produit à base de plantes pour traiter la dépression.
- carbamazépine : un médicament pour traiter l'épilepsie, étapes dépressive ou euphorique et certaines conditions de douleur.
- phénobarbital, phénytoïne : médicament pour traiter les convulsions.
- rifabutine, rifampicine : médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections.
- digoxine : un médicament pour traiter la faiblesse cardiaque.
- dabigatran : un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- colchicine : un médicament pour traiter la goutte.
- pravastatine, rosuvastatine : des médicaments pour abaisser les taux de cholestérol.
- méthotrexate : un médicament pour traiter l'inflammation grave des articulations (polyarthrite rhumatoïde), le cancer et le psoriasis, maladie de la peau.
- sulfasalazine : un médicament pour traiter l'inflammation abdominale et les inflammations rhumatismales.

Évitez de consommer les aliments suivants parce qu'ils interagissent avec ICLUSIG :

- pamplemousse et jus de pamplemousse;
- carambole;
- grenade;
- oranges de Séville;
- autres fruits similaires.

## USAGE ADÉQUAT DE CE MÉDICAMENT

Il s'agit d'un traitement à long terme. Sauf avis contraire de votre médecin, ne modifiez pas la dose. Prenez toujours ce médicament exactement tel que prescrit par votre médecin ou votre pharmacien. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Prenez ICLUSIG de façon quotidienne pour toute la durée prescrite.

Avalez les comprimés en **entier**, avec un verre d'eau. Les patients NE doivent PAS écraser ou faire dissoudre les comprimés.

Vous pouvez prendre ICLUSIG avec ou sans nourriture.

**Dose usuelle recommandée :** Un comprimé de 45 mg une fois par jour

Votre médecin pourrait réduire votre dose ou vous dire d'arrêter de prendre le médicament si vous présentez certains effets secondaires, notamment :

- Analyses sanguines anormales
- Inflammation du pancréas
- Troubles cardiaques ou des vaisseaux sanguins

Des comprimés de 15 mg sont offerts si votre médecin réduit votre dose.

Pour 15 mg par jour : Prendre un comprimé de 15 mg
Pour 30 mg par jour : Prendre deux comprimés de 15 mg

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :
Ne prenez pas une double dose ou une dose supplémentaire pour rattraper une dose que vous avez oublié de prendre. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

## EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Les patients âgés de 65 ans et plus sont plus susceptibles d'être affectés par des effets secondaires.

Ces effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- mal de tête, étourdissement, état de confusion
- inflammation des follicules pileux, chute des cheveux
- une peau qui est rouge, anormalement foncée, sèche, qui démange, squameuse, boursouflée, qui présente une éruption cutanée
- fatigue, insomnie, manque d'énergie, faiblesse, sensation générale de malaise, soit émotionnellement, soit physiquement ou une combinaison des deux (malaise)
- vomissement, diarrhée, distension abdominale, inconfort, indigestion, baisse de l'appétit, perte de poids, déshydratation, goût désagréable, bouche sèche, inflammation buccale, reflux gastro-oesophagien, nausée, constipation
- toux, infection des voies respiratoires supérieures, difficulté à émettre des sons vocaux, troubles respiratoires, frisson, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe
- saignements de nez

- bouffées de chaleur, bouffées congestives, sueurs nocturnes, transpiration accrue
- douleurs dans les os, bras ou jambes, dans le dos, la poitrine, le cou, l'appareil squelettique, douleurs des articulations et musculaires
- douleurs dans une ou deux jambes lorsque vous marchez ou faites de l'exercice. Cette douleur disparaît après le repos. Spasmes musculaires
- Sens du toucher accru ou réduit. Fourmillements, picotements, démangeaisons, engourdissements et douleurs dans les mains et les pieds.
- rétention hydrique dans les bras et/ou les jambes
- incapacité d'avoir ou de maintenir une érection

**Si l'une de ces manifestations vous affecte gravement, informez-en votre médecin ou pharmacien.**

ICLUSIG peut entraîner des résultats anormaux des tests sanguins et d'urine. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et d'urine et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme/Effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|---|---|---|---|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Très fréquents | Douleur abdominale | | √ | |
| | Saignement ou tendance aux ecchymoses | | √ | |
| Fréquents | **Insuffisance cardiaque :** enflure des chevilles ou jambes, essoufflement, toux, rétention hydrique, fatigue, manque d'appétit, nausée | | √ | |
| | **Accumulation anormale de liquide autour du cœur** : respiration difficile ou douloureuse, douleur thoracique, toux, étourdissement, palpitations | | √ | |
| | **Faiblesse cardiaque, crise cardiaque :** douleur ou inconfort à la poitrine, aux bras, au cou, à la mâchoire ou à l'estomac, essoufflement | | √ | |
| | **Hypertension pulmonaire** (tension artérielle élevée qui affecte les artères dans les poumons et le côté droit de votre cœur) : essoufflement, fatigue, toux, douleur thoracique, évanouissement et enflure des chevilles ou jambes | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Symptôme/Effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| | **Angine :** Pression inconfortable, sensation de plénitude, oppression ou douleur au thorax qui se produisent :<br>• au repos<br>• sur le côté gauche<br>• au centre | | √ | |
| Fréquents | **Liquide dans la poitrine :** douleur thoracique, toux, fièvre, hoquet, respiration rapide, essoufflement | | √ | |
| | **Pancréatite :** douleur grave à l'estomac et au dos, nausée et vomissement | | √ | |
| | Problèmes de circulation sanguine | | √ | |
| | **Infection pulmonaire/ pneumonie :** fièvre, toux, essoufflement, frissons, douleur thoracique, fatigue | | √ | |
| | **Septicémie/infection du sang :** fièvre, hausse de la fréquence cardiaque et respiratoire | | √ | |
| | **Faible taux de globules blancs :** fièvre, souvent avec signes d'infection | | √ | |
| | Rétrécissement des vaisseaux sanguins du cœur (douleur thoracique) | | √ | |
| | **Pouls anormal :** rapide, irrégulier ou lent | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Symptôme/Effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| | **Caillot sanguin dans une veine profonde :** enflure ou douleur dans la jambe, la cheville ou le pied. Chaleur ou changement de la coloration de la peau, comme lorsque l'endroit affecté devient pâle, rouge ou bleu | | √ | |
| | **Caillot de sang dans les artères des poumons :** douleur thoracique, essoufflement, toux, respiration rapide | | √ | |
| Non fréquents | **Syndrome de lyse tumorale :** troubles métaboliques causés par la dégradation des cellules cancéreuses qui meurent (insuffisance rénale, pouls anormal) | | √ | |
| | **Accident vasculaire cérébral (saignement dans le cerveau) :** mal de tête soudain et grave, crises, faiblesse dans un bras ou une jambe, nausée ou vomissement, diminution de la vigilance, léthargie, changements dans la vision, dans l'allocution, engourdissement, perte de motricité fine | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Symptôme/Effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| | **Troubles oculaires :** veines oculaires obstruées, yeux enflammés ou secs, vision trouble, troubles visuels ou cécité | | √ | |
| | **Hémorragie gastrique :** sang dans les selles, vomissement de sang, selles noires ou goudronneuses | | √ | |
| | **Lésions au foie :** jaunissement de la peau et des yeux, nausée, perte d'appétit, urine foncée | | √ | |

*Ceci n'est pas une liste exhaustive de tous les effets indésirables. En cas d'effet inattendu pendant un traitement avec ICLUSIG, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption qui figure sur la boîte et l'étiquette du flacon. Le produit peut être utilisé jusqu'au dernier jour du mois indiqué.

Conservez ICLUSIG à température ambiante (de 15 à 30°C) et dans le contenant d'origine.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

•Effectuer un rapport en ligne à l'adresse : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
•Appeler sans frais au 1-866-234-2345
•Remplir un formulaire de rapport à Vigilance Canada et :
- Envoyer par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
- Envoyer par la poste à l'adresse ci-dessous :
  Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice de l'adresse 0701E
  Ottawa (Ontario)
  K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

*REMARQUE : Pour de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

**Que signifie le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG?**
Seuls les médecins ayant obtenu la certification peuvent prescrire ICLUSIG.

Les pharmaciens doivent recevoir une formation et doivent confirmer que votre médecin a obtenu la certification. Le pharmacien ne peut pas préparer une ordonnance d'ICLUSIG à moins que votre médecin n'ait obtenu la certification.

Pour obtenir de plus amples détails sur le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG, veuillez appeler au 1 888-867-7426 (anglais et français) ou visiter le www.iclusigcdp.ca.

**Où puis-je obtenir mon ordonnance?**
Seules les pharmacies dont les membres ont reçu une formation sur ICLUSIG et qui acceptent de se conformer au Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG peuvent exécuter votre ordonnance. Si vous avez besoin d'aide pour localiser une pharmacie répondant à ces critères, veuillez appeler au 1 855-552-7423.

**Comment exécutera-t-on mon ordonnance?**
Votre ordonnance sera exécutée et vous sera livrée directement par un pharmacien ayant reçu une formation sur le Programme de distribution contrôlée d'ICLUSIG.

**Que recevrai-je avec chaque envoi d'ICLUSIG?**
La pharmacie vous enverra directement votre ordonnance d'ICLUSIG par la poste accompagnée de matériel important, notamment :

- Guide du médicament à l'intention du patient
- Carte porte-feuille/alerte à l'intention du patient
- Coordonnées du pharmacien

Vous recevrez tout ce matériel avec votre première ordonnance et lors de chaque renouvellement.

**Qu'est-ce qu'une Carte porte-feuille/alerte à l'intention du patient et que dois-je en faire?**
La Carte porte-feuille/alerte à l'intention du patient contient de l'information importante relative aux effets secondaires graves d'ICLUSIG. La Carte porte-feuille/alerte à l'intention du patient contient de l'information à votre intention, à l'intention de votre médecin ou de tout autre professionnel de la santé responsable de vos soins. Vous devez garder cette carte sur vous en tout temps. Montrez-la à tout médecin que vous consultez, peu importe la raison de la consultation.

**Que faire si j'ai besoin de plus d'ICLUSIG que ce prescrit habituellement mon médecin, par exemple pour un voyage?**
Si vous avez besoin d'une quantité supplémentaire d'ICLUSIG, communiquez avec votre médecin.

**Que dois-je faire si j'ai perdu mon médicament ou si mon médicament a été détruit?**
Si vous avez besoin d'une quantité supplémentaire d'ICLUSIG, communiquez avec votre médecin.

**Si j'ai des questions, comment puis-je communiquer avec mon pharmacien ayant reçu une formation?**
Vous pouvez communiquer avec votre pharmacien en utilisant les coordonnées qui vous sont fournies dans l'envoi d'ICLUSIG. Si vous avez des questions sur ICLUSIG, veuillez vous informer auprès de votre médecin.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, à l'adresse www.iclusigcdp.ca; ou en communiquant avec Laboratoires Paladin Inc., au :
1-888-867-7426 (anglais et français)

Ce feuillet a été préparé par ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Dernière révision : 31 mars 2015

ICLUSIG[MD] est une marque de commerce d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc.
Commercialisé par Laboratoires Paladin Inc., Québec H4M 2P2
Distribué par GMD Distribution Inc., Oakville, ON L6M 2W2